Produkt leczniczy **Zolgensma®** (onasemnogen abeparwowek) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) – analiza ekonomiczna

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, 31 stycznia 2024 (wersja 1.0)

© *Copyright by* Instytut Arcana a CERTARA Company

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY 5

INDEKS SKRÓTÓW 6

STRESZCZENIE 7

1. ANALIZA EKONOMICZNA 10

1.1. CEL ANALIZY 10
1.2. WARUNKI REFUNDACJI PRODUKTU LECZNICZEGO ZOLGENSMA® 10
1.3. METODYKA 11
1.3.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego 11
1.3.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej 13
1.3.3. Perspektywa 14
1.3.4. Horyzont czasowy 14
1.3.5. Technika analityczna 14
1.3.6. Dyskontowanie 16
1.3.7. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość 16
1.4. MODEL EKONOMICZNY 16
1.4.1. Populacja objawowa 16
1.4.1.1. Struktura modelu 16
1.4.1.2. Stany zdrowia 17
1.4.1.3. Przejścia między stanami 19
1.4.1.4. Główne założenia modelu 19
1.4.2. Populacja przedobjawowa 21
1.4.2.1. Struktura modelu 21
1.4.2.2. Stany zdrowia 22
1.4.2.3. Przejścia między stanami 25
1.4.2.4. Główne założenia modelu 27
1.5. PARAMETRY MODELU 29
1.5.1. Charakterystyka populacji 29
1.5.2. Dane kliniczne dla populacji objawowej 29
1.5.2.1. Kamienie milowe 29
1.5.2.2. Śmiertelność / konieczność zastosowania PAV 34
1.5.2.3. Przerwanie terapii 36
1.5.2.4. Krzywe przeżycia 37
1.5.3. Dane kliniczne dla populacji przedobjawowej 49
1.5.3.1. Model krótkookresowy (dane z badań klinicznych) 49
1.5.3.2. Model długookresowy (ekstrapolacja przeżycia całkowitego) 51
1.5.4. Użyteczności 52
1.5.4.1. Użyteczności uwzględnione w modelu – populacja objawowa 52
1.5.4.2. Użyteczności uwzględnione w modelu – populacja przedobjawowa 53
1.5.4.3. Użyteczności – analiza wrażliwości 54
1.5.4.4. Spadek użyteczności opiekunów – perspektywa społeczna analizy 55
1.5.5. Koszty i zużycie zasobów 56
1.5.5.1. Dawkowanie leków 56
1.5.5.2. Koszty leków 57

1.5.5.3. Koszt kwalifikacji do programu lekowego 60
1.5.5.4. Koszty podania leków w ramach programu lekowego 60
1.5.5.5. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego 61
1.5.5.6. Koszt standardowej opieki – model dla SMA typu 1 62
1.5.5.7. Koszt standardowej opieki – model dla SMA przedobjawowego 78
1.5.5.8. Współczynnik *compliance* 79
1.5.6. Zestawienie parametrów modelu 79
1.5.6.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości 79
1.5.6.1. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości 83
1.6. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW – POPULACJA OBJAWOWA 85
1.6.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji 85
1.6.2. Analiza podstawowa 86
1.6.2.1. Perspektywa NFZ 86
1.6.2.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 87
1.6.3. Analiza dodatkowa z perspektywy społecznej 88
1.6.4. Deterministyczna analiza wrażliwości 90
1.6.4.1. Perspektywa NFZ 90
1.6.4.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 95
1.6.5. Probabilistyczna analiza wrażliwości 101
1.6.5.1. Perspektywa NFZ 101
1.6.5.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 105
1.7. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW – POPULACJA PRZEDOBJAWOWA 110
1.7.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji 110
1.7.2. Analiza podstawowa 112
1.7.2.1. Perspektywa NFZ 112
1.7.2.1. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 113
1.7.3. Analiza dodatkowa z perspektywy społecznej 114
1.7.4. Deterministyczna analiza wrażliwości 116
1.7.4.1. Perspektywa NFZ 116
1.7.4.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 121
1.7.5. Probabilistyczna analiza wrażliwości 126
1.7.5.1. Perspektywa NFZ 126
1.7.5.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 129
1.8. WALIDACJA MODELU 134
1.9. OGRANICZENIA 135
1.10. DYSKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE 136
2. ZAŁĄCZNIKI 139
2.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH 139
2.1.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych 139
2.1.2. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych 140
2.1.3. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych 140
2.1.4. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu 141
2.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI 142
2.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności 142
2.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności 143
2.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności 143
2.2.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności 144
2.3. PRAWDOPODOBIEŃSTWA ZGONU W POPULACJI OGÓLNEJ 147

2.1. MASA CIAŁA DZIECI I MŁODZIEŻY (*KUŁAGA 2015* [52]) 148
2.2. KALKULACJA KOSZTU RYS Z UWZGLĘDNIENIEM MASY CIAŁA DZIECI I MŁODZIEŻY (*KUŁAGA 2015* [52]) 149
2.3. BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU DLA SMA 151
2.4. WYCENY PUNKTOWE 152
2.5. WSKAŹNIKI CEN TOWARÓW I USŁUG KONSUMPCYJNYCH 152

3. PIŚMIENNICTWO 153

4. SPIS TABEL 159

5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW 163

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	**Novartis Poland Sp. z o.o.**	ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa Polska
WYKONAWCA	**Instytut Arcana a CERTARA Company**	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	[redacted]	[redacted]
	Aktualizacji analizy	Styczeń 2024 r.

[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

AUTORZY – Instytut Arcana a CERTARA Company – aktualizacja opracowania	
[redacted]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Adaptacja modelu Przegląd analiz ekonomicznych Wyszukiwanie użyteczności Opracowanie dokumentu Koordynacja prac
[redacted]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Adaptacja modelu Wyszukiwanie użyteczności Opracowanie dokumentu Koordynacja prac
[redacted]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Kontrola merytoryczna
[redacted]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Kontrola merytoryczna

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Novartis Polska Sp. z o.o.*
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AIC	Kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike information criterion*)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion*)
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. *Best Supportive Care*)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CUA	Analiza koszty-użyteczność (ang. *cost-utility analysis*)
CUR	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. *cost-utility ratio*)
EQ-5D	Europejski kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*)
HRQL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)
ICUR	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*)
kg	Kilogram
mg	Miligram
m.c.	Masa ciała
LY	Lata życia (ang. *life year*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	*National Institute for Health and Clinical Excellence*
NIV	Wentylacja nieinwazyjna (ang. *Non-Invasive Ventilation*)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NUS	Nusinersen
ON-A	Onasemnogen abeparwowek
Op.	Opakowanie
OWSA	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (ang. *one-way sensitivity analysis*)
PAV	Przewlekła (ciągła) wentylacja mechaniczna (ang. *Permanent Assisted Ventilation*)
PICOS	Populacja (ang. *Population*), interwencja (ang. *Intervention*), komparator (ang. *Comparator*), wyniki zdrowotne (ang. *Outomes*), typ badania (ang. *Study*)
Pkt.	Punkt
PL	Program lekowy
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life-Year*)
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie z randomizacją, czyli z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial)*
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)
SD	Odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SE	Błąd standardowy (ang. *standard error*)
SMA	Rdzeniowy zanik mięśni (ang. *Spinal Muscular Atrophy*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej onasemnogenu abeparwowek (Zolgensma®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) spełniających kryteria do programu lekowego (PL) B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)".

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [45] oraz analizą efektywności klinicznej [46]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Populację docelową stanowią pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 badani w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce lub prenatalnie w Polsce, w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku. W ramach analizy ekonomicznej, podobnie jak w analizie klinicznej, populacja docelowa została podzielona ze względu na etap choroby w momencie zdiagnozowania, tj. SMA objawowe lub SMA przedobjawowe.

W celu przeprowadzenia obliczeń analizy wykorzystano dostarczony przez Zamawiającego model globalny, który pozwalał na ocenę opłacalności onasemnogenu abeparwowek w populacji z objawowym SMA typu 1 oraz SMA przedobjawowym (osobne modele). Modele składają się ze stanów zdrowia, odpowiadającym kolejnym możliwym etapom rozwoju ruchowego. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich wprowadzono odpowiednie wartości parametrów kosztowych oraz dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Wprowadzono również niezbędne modyfikacje, które są wymagane zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA w Polsce [75], takie jak np. wyznaczenie ceny progowej oraz wybór perspektywy.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt leków (Zolgensma®, Spinraza®, Evrysdi®) i ich podania, koszt kwalifikacji i monitorowania terapii w programie lekowym oraz koszty standardowej opieki medycznej pacjenta z SMA. W ramach analizy kosztów uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjentów, a także perspektywę społeczną.

Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem zaproponowanej przez Zamawiającego umowy podziału ryzyka (RSS) oraz bez jej uwzględnienia. Wyniki analizy wygenerowano w dożywotnim horyzoncie czasowym dla punktów końcowych określających: oczekiwane przeżycie (LY) oraz oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), współczynniki kosztów-efektywności (CER, ICER) i kosztów-użyteczności (CUR, ICUR) oraz ceny progowe. Wyniki kliniczne i ekonomiczne dyskontowano odpowiednio 3,5% oraz 5,0% stopami dyskontowymi. Wartość progu opłacalności przyjęto na poziomie 190 380 PLN. Przedstawiono wyniki podstawowe oraz analiz wrażliwości (probabilistyczna i jednokierunkowa).

Wyniki analizy

➢ **Populacja objawowa**

Oszacowana dla SMA typu 1 średnia liczba zdyskontowanych QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi 10,55 dla ON-A, 3,89 dla NUS oraz 3,24 dla RYS.

ON-A vs NUS:

[redacted]

[redacted]

- W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu do NUS. Wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności technologii medycznych w Polsce.

ON-A vs RYS:

[redacted]

- W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu do RYS. Wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności technologii medycznych w Polsce.

➢ **Populacja przedobjawowa**

Oszacowana dla SMA przedobjawowego średnia liczba zdyskontowanych QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi 25,84 dla ON-A, 25,60 dla NUS oraz 20,07 dla RYS.

ON-A vs NUS:

[redacted]

- W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest [redacted] terapią dominującą względem nusinersenu.

ON-A vs RYS:

[redacted]

- W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu do RYS. Wartość współczynnika ICUR nie przekracza progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (ICUR 44 846 PLN/QALY z perspektywy NFZ; 26 679 PLN/QALY z perspektywy wspólnej).

Wnioski końcowe

Program lekowy leczenia rdzeniowego zaniku mięśni nusinersenem (B.102), uruchomiony został dla polskich pacjentów z SMA w marcu 2019 roku. Od 1 września 2022 roku do programu dołączyły dwa leki: rysdyplam oraz onasemnogen abeparwowek [68]. Nusinersen jest lekiem podawanym do końca życia co cztery miesiące bezpośrednio do kanału kręgowego przy zastosowaniu punkcji lędźwiowej. Evrysdi® jest w postaci syropu, który przyjmuje się raz dziennie doustnie (ewentualnie przez sondę albo tzw. PEG). ON-A stosuje się jednorazowo, w odróżnieniu od pozostałych leków, które należy przyjmować stale. W programie lekowym mogą być leczeni wszyscy pacjenci, niezależnie od wieku, typu SMA czy stanu funkcjonalnego: najmłodsze dzieci zdiagnozowane w badaniu przesiewowym otrzymują terapię genową, jeśli nie mają do niej przeciwwskazań. Do tej pory terapię genową otrzymało 27 dzieci. Starsi pacjenci otrzymują leczenie podawanym do kanału kręgowego nusinersenem, a jeśli występują przeciwwskazania do podania dokanałowego, pacjenci otrzymują lek doustny – rysdyplam. [59] Wg ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem SMA w Polsce największą satysfakcję daje możliwość zastosowania leczenia SMA przedobjawowo, bo wówczas efekty leczenia są najlepsze [59]. Dzięki programowi badań przesiewowych noworodków jest możliwość zdiagnozowania SMA na etapie, na którym jeszcze nie wystąpiły objawy choroby. Od kwietnia 2022 r. wszystkie noworodki urodzone na terenie Polski, których rodzice wyrazili zgodę na wykonanie badań molekularnych w ramach badań przesiewowych, są badane pod kątem rdzeniowego zaniku mięśni. Do tej pory przebadanych zostało 654 tys. noworodków, a u 91 choroba została potwierdzona. Wynik pierwszego testu jest dostępny w 8-9 dobie życia dziecka. Jeśli jest pozytywny, dalsze badania potwierdzające są dostępne w ok. 14 dobie i już wtedy dziecko może otrzymać lek. Średni czas podania leku to 22 dzień życia [59, 20].

W perspektywie wieloletniej kluczową przewagą ON-A względem NUS będzie to, iż jest to terapia jednorazowa. O ile podanie ON-A wymaga szczególnego monitorowania stanu zdrowia pacjenta oraz stosowania dodatkowego leczenia immunomodulującego przed i po podaniu leku, to należy zaznaczyć, że dla każdego pacjenta zakwalifikowanego do leczenia taka sytuacja będzie mieć miejsce tylko raz, co będzie generowało szereg oszczędności systemowych, m.in. w zakresie kosztów hospitalizacji oraz kosztów bezpośrednich niemedycznych (np. transport do ośrodka) oraz pośrednich (np. nieobecność rodzica w pracy) związanych z podaniem leku. Jednorazowe podanie ON-A pozwoli również uniknąć trudności i ewentualnych zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić przy punkcji lędźwiowej (ból i dyskomfort u pacjenta, krwawienie czy zespół popunkcyjny). Należy zaznaczyć, że ośrodki zajmujące się leczeniem SMA prowadzą także terapię pacjentów z innymi chorobami neurologicznymi, np. stwardnienie rozsiane, parkinsonizm. Niedobory kadry specjalistycznej, pielęgniarek, wyposażenia szpitali (łóżka, transport medyczny) mogą przyczyniać się do opóźnienia rozpoczęcia leczenia lub przesunięcia pomiędzy kolejnymi podaniami leku, co z kolei może mieć negatywny wpływ na uzyskane efekty zdrowotne. Kolejną ważną kwestią jest, iż w przypadku terapii NUS lub RYS, w każdej chwili istnieje ryzyko pojawienia się okoliczności uniemożliwiających kontynuację dalszego leczenia z powodów klinicznych lub administracyjnych. Jednorazowe podanie ON-A jest zatem pod tym względem korzystniejsze.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej onasemnogenu abeparwowek (Zolgensma®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) spełniających kryteria do programu lekowego (PL) B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)".

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne) szczegółowo przedstawionym w rozdziale opisującym metodykę analizy (rozdział 1.3.1).

Terapia onasemnogenem abeparwowek jest finansowana ze środków płatnika publicznego w leczeniu pacjentów z SMA w ramach programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)" od września 2022 roku. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi 2 lata.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

1.2. Warunki refundacji produktu leczniczego Zolgensma®

Obecnie leczenie onasemnogenem abeparwowek jest finansowane w ramach programu lekowego B.102. FM. Cena zbytu netto pozostanie na poziomie zgodnym z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [68].

Instrument podziału ryzyka (RRS, ang. *risk sharing scheme*)

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia Wnioskodawca, firma *Novartis* proponuje instrument podziału ryzyka (RRS, ang. *risk sharing scheme*).

[redacted]

W poniższej tabeli podsumowano warunki refundacji produktu Zolgensma®.

Tabela 1. Warunki refundacji produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwowek) w ramach programu lekowego dla SMA

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa produktu	Zolgensma®
Nazwa międzynarodowa	Onasemnogen abeparwowek
Postać i dawka produktu leczniczego	▪ roztwór do infuzji, 2 x 10^{13} vg/ml

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml; 1 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml; 1 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml; 1 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml; 1 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml; 1 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml; 1 fiol. 5,5 ml + 8 fiol. 8,3 ml; 2 fiol. 5,5 ml + 1 fiol. 8,3 ml; 2 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml; 2 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml; 2 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml;2 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml; 2 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml; 2 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml; 2 fiol. 8,3 ml; 3 fiol. 8,3 ml; 4 fiol. 8,3 ml; 5 fiol. 8,3 ml; 6 fiol. 8,3 ml; 7 fiol. 8,3 ml; 8 fiol. 8,3 ml; 9 fiol. 8,3 ml
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego B.102. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)"
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatnie
Grupa limitowa*	Istniejąca grupa limitowa 1255.0, Onasemnogen abeparwowek
Cena zbytu netto [PLN]	Cena zbytu netto na aktualnie obowiązującym poziomie: 8 350 000 PLN za opakowanie jednostkowe*
[redacted]	[redacted]

*wielkość opakowania/dawka leku jest dostosowywana indywidualnie dla każdego pacjenta; cena leku jest niezależna od wielkości opakowania/dawki (jednakowa dla każdego opakowania jednostkowego)
*szczegółowe informacje/ uzasadnienie przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu Zolgensma® [16]

1.3. Metodyka

1.3.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwowek) w leczeniu SMA, wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model globalny dla populacji objawowej oraz model globalny dla populacji przedobjawowej udostępniony przez Wnioskodawcę.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [45] oraz analizą efektywności klinicznej [46]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Zolgensma® [16] lek jest wskazany do stosowania w leczeniu:

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

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego B.102.FM populację docelową analizy stanowią pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) 5q z biallelliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 badani w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce lub prenatalnie w Polsce; wiek do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku.

Ponadto, kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.102.FM uwzględniają:

- zachowana zdolność połykania w ocenie lekarza kwalifikującego;
- ocena w skali CHOP – INTEND powyżej 12 punktów w momencie podania leku;
- posiadanie aktualnych informacji o szczepieniach obowiązkowych;

- brak jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia z powodu SMA, w tym:
  a) brak wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej nusinersen lub rysdyplam w ramach niniejszego programu lekowego;
  b) brak wcześniejszego leczenia SMA w ramach badań klinicznych;
  c) brak wcześniejszego leczenia SMA w ramach programów wczesnego dostępu;
  d) brak wcześniejszego leczenia SMA w ramach innego sposobu finansowania terapii;
- świadoma zgoda rodziców lub opiekunów prawnych pacjenta na warunki programu lekowego oraz harmonogram wizyt. [71]

Szczegółowy opis populacji docelowej i wnioskowanego wskazania został zaprezentowany w analizie problemu decyzyjnego [45].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwowek, ON-A), dostępny w postaci roztworu do infuzji.

ON-A to terapia genowa mająca na celu wprowadzenie do komórek transdukowanych funkcjonalnej kopii genu warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (SMN1) w leczeniu pierwotnej monogenicznej przyczyny choroby. Zapewniając alternatywne źródło do ekspresji białka SMN w neuronach ruchowych, oczekuje się, że będzie on promował przetrwanie i funkcjonowanie transdukowanych neuronów ruchowych [16].

ON-A jest niereplikującym rekombinowanym wektorem AAV, który wykorzystuje kapsyd AAV9 do dostarczania stabilnego i w pełni funkcjonującego ludzkiego trangenu SMN. Wykazano możliwość przedostawania się kapsydu AAV9 przez barierę krew-mózg i transdukowania neuronów ruchowych. Gen SMN1 zawarty w onasemnogenie abeparwowek jest stworzony by utrzymywać się w postaci episomalnej DNA w jądrze komórek transdukowanych i oczekuje się, że będzie stabilnie ulegał długotrwałej ekspresji w komórkach pomitotycznych [16].

ON-A podawany jest wyłącznie w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym. Pacjenci otrzymają nominalną dawkę wynoszącą $1{,}1 \times 10^{14}$ vg/kg ON-A. Całkowita objętość dawki ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta [16].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z odpowiednimi komparatorami wyłonionymi w analizie problemu decyzyjnego. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego w Polsce, opinii ekspertów klinicznych (raport SMA z 2022 r. [73]) wynika, że komparatorem dla terapii genowej Zolgensma® (onasemnogen abeparwowek) w zdefiniowanej populacji docelowej spełniającej kryteria programu lekowego B.102.FM (tj. przedobjawowych i objawowych pacjentów w wieku do 6 miesiąca życia w momencie podania leku, z rozpoznaniem SMA 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 wykrytego w ramach badań przesiewowych) jest zastosowanie: przewlekłej terapii dokanałowej nusinersenem (NUS) oraz przewlekłej terapii doustnej rysdyplamem (RYS). Oba leki są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1) [68, 71].

Powyższy wybór nusinersenu (Spinraza®) oraz rysdyplamu (Evrysdi®) jako technologii alternatywnych dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [75, 85], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [45].

Efekty (O)

Głównym celem leczenia SMA jest jak najszybsze przywrócenie prawidłowej ilości białka SMN i w ten sposób zahamowanie procesu degeneracyjnego motoneuronów rdzenia kręgowego. Leczenie farmakologiczne jest niezbędne do zatrzymania dalszego postępu choroby i długofalowej poprawy stanu chorego. Każdy z trzech obecnie dostępnych leków w programie lekowym B.102.FM zatrzymuje obumieranie motoneuronów i pozwala, dzięki rehabilitacji, na odwracanie jej skutków. W oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [46] oraz zapisy programu lekowego, w niniejszej analizie jako punkty istotne klinicznie możliwe do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- osiągnięcie poszczególnych kamieni milowych rozwoju niemowląt i dzieci:
  - umiejętność samodzielnego siedzenia bez podparcia,
  - umiejętność samodzielnego chodzenia,
- konieczność stosowania stałej wentylacji mechanicznej (PAV, ang. *permanent assisted ventilation*),
- śmiertelność.

Biorąc pod uwagę aspekty kliniczne związane z przebiegiem SMA, odseparowanie komplikacji choroby od zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem jest utrudnione. W związku z odwzorowaniem w modelu komplikacji związanych z przebiegiem SMA w zmiennych określających użyteczności stanów zdrowia oraz w zmiennych opisujących koszty związane z przebiegiem SMA, w modelu nie uwzględniono dodatkowo występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem SMA. Podejście to jest spójne z założeniami modelu globalnego.

Dla stanów zdrowia uwzględnionych w analizie określono również użyteczności. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia określono w drodze przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury medycznej (patrz rozdz. 2.2).

Miarę efektów zdrowotnych w analizie stanowią lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year*, QALY), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia uwzględnionych w modelu zdarzeń klinicznych oraz o miary użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych.

Podstawowy wynik analizy, tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania terapii ON-A zamiast komparatora (NUS, RYS).

1.3.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski z przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- dostosowanie istniejącej analizy – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna opiera się na otrzymanych od Zleceniodawcy modelach, które zostały opracowane w programie *Microsoft Excel*. Istniejące modele dla populacji pacjentów objawowych oraz przedobjawowych dostosowano do lokalnych uwarunkowań i zapisów programu lekowego dla SMA.

1.3.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [75] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (perspektywa płatnika publicznego, Narodowego Funduszu Zdrowia) – perspektywa płatnika;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (płatnika publicznego i pacjenta).

Dodatkowo przeprowadzono analizę z perspektywy społecznej. Rozważany problem zdrowotny dotyczy nie tylko samych pacjentów, ale również w znacznym stopniu wpływa na ich opiekunów. W niniejszej analizie wpływ ten znajduje odzwierciedlenie w pomiarze jakości życia oraz w analizie kosztów.

1.3.4. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.

Rozważana choroba (SMA) to ciężka choroba rzadka, w której z powodu wady genetycznej stopniowo obumierają neurony w rdzeniu kręgowym odpowiadające za skurcze i rozkurcze mięśni. Sama choroba ma charakter przewlekły, a zapisy programu lekowego B.102.FM nie ograniczają czasu terapii nusinersenem czy rysdyplamem w przypadku, gdy jest ona skuteczna i zgodna z decyzją lekarza. Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, w populacji chorych z objawowym SMA typu 1 leczenie za pomocą ocenianej interwencji będzie wpływać na wydłużenie się oczekiwanego przeżycia w porównaniu do komparatora (ze względu na niższy odsetek zgonów w badaniu). Bez względu na podgrupę populacji, terapia NUS/RYS wymaga dożywotniego stosowania, a więc jej koszty będą generowane przez całe życie pacjenta. Ponadto, w przypadku tych terapii w każdej chwili może mieć miejsce przerwanie leczenia, co będzie powodować utratę uzyskanych efektów klinicznych i tym samym długookresowe negatywne konsekwencje. Z uwagi na przewlekły charakter choroby oraz biorąc pod uwagę powyższe, modelowanie przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego.

Ze względu na liczne czynniki kliniczne, które mogą pojawić się w ciągu całego życia pacjenta oraz wpływające na jego stan kliniczny, w celu pełnej oceny uzyskanych dodatkowych efektów zdrowotnych (LY, QALY) wynikających z zastosowania terapii ON-A konieczne jest przyjęcie długiego horyzontu czasowego.

W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy (10 i 20 lat). Należy jednak podkreślić, że uwzględnienie krótszego horyzontu czasowego prowadzi do niedoszacowania potencjalnych efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania uwzględnionych interwencji. Co więcej, postępowanie takie prowadzi do ujęcia całkowitych kosztów terapii ON-A (podanie jednokrotne) przy jednoczesnym skróceniu okresu stosowania komparatora (a więc i zmniejszenia jego kosztów).

1.3.5. Technika analityczna

Według Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań [75] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o modele globalne odpowiednio dla pacjentów z objawowym SMA oraz pacjentów przedobjawowych, które umożliwiają przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji, który jest obliczany według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{technologia\ oceniana} - Koszt_{technologia\ opcjonalna}}{QALY_{technologia\ oceniana} - QALY_{technologia\ opcjonalna}}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączane do wniosku refundacyjnego [75], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad technologią opcjonalną. W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, w ramach analizy (rozdziały 1.6.4, 1.7.4) wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR*):*

$$CUR = \frac{Koszt}{QALY}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

Wpływ kluczowych „niepewnych" parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w deterministycznej oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości:

- deterministyczna analiza wrażliwości (DSA, ang. *deterministic sensitivity analysis*): parametrom modelu przypisano alternatywne wartości, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość został obliczony dla alternatywnych wartości każdego z kluczowych parametrów modelu; deterministyczna analiza wrażliwości pozwala ocenić, które parametry modelu mogą istotnie wpływać na stabilność wyników;
- probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*): parametrom modelu przypisano rozkłady prawdopodobieństwa dla wartości tych parametrów; przeprowadzonych zostało 1 000 symulacji, przy czym w każdej symulacji losowana była wartość każdego parametru, dla którego zdefiniowano rozkład prawdopodobieństwa.

1.3.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 75]. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [75] oraz z Wytycznymi HTA [1].

1.3.7. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Zgodnie z komunikatem Prezesa AOTMiT wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość obowiązująca na dzień zakończenia analizy ekonomicznej wynosi 190 380 PLN (3 x 63 460 PLN).

1.4. Model ekonomiczny

Ocenę opłacalności stosowania onasemnogenu abeparwowek (Zolgensma®) przeprowadzono w oparciu o dostarczone przez Zamawiającego modele globalne (jeden dla populacji pacjentów objawowych z SMA typu 1, a drugi dla populacji pacjentów przedobjawowych), będące kohortowymi modelami Markowa. Modele dostosowano do warunków polskich w zakresie:

- kosztów,
- użyteczności,
- obliczeń zgodnych z rozporządzeniem MZ o minimalnych wymaganiach (cena progowa, współczynniki CUR).

Badania kliniczne oceniające efektywność porównywanych interwencji przeprowadzone zostały oddzielnie w populacji pacjentów objawowych oraz oddzielnie dla pacjentów przedobjawowych. W związku z tym obliczenia analizy zostały przeprowadzone również przy uwzględnieniu takiego podziału populacji docelowej – oddzielnie w zależności od występowania objawów choroby.

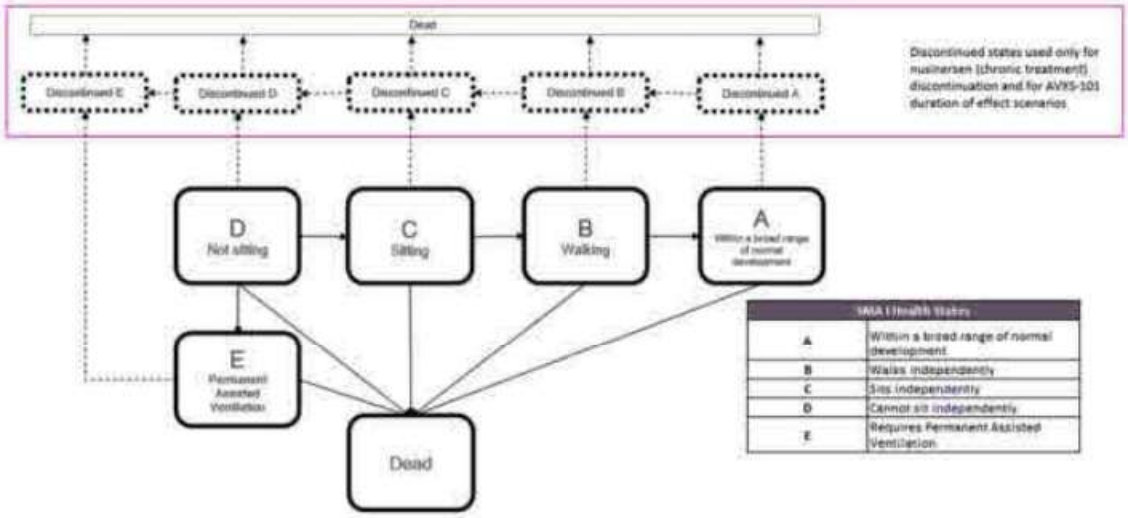
1.4.1. Populacja objawowa

1.4.1.1. Struktura modelu

Strukturę modelu dla populacji pacjentów z objawowym SMA (typu 1) zaprezentowano na rysunku poniżej (Rysunek 1). Model ten składa się ze stanów zdrowia odpowiadających kolejnym możliwym etapom rozwoju ruchowego (niesiedzący, siedzi samodzielnie, chodzi samodzielnie).

Zgodnie z naturalnym przebiegiem SMA typu 1, chorzy (nieleczeni lub leczeni nieskutecznie) nie osiągną zdolności ruchowych polegających na umiejętności samodzielnego siedzenia i chodzenia, a w dalszym etapie choroby dochodzi u nich do porażenia mięśni oddechowych czego konsekwencją jest niewydolność oddechowa wymagająca trwałej wentylacji mechanicznej [45] (osobny stan w modelu). W przypadku stosowania skutecznego leczenia, następuje zmiana przebiegu choroby i możliwe jest osiąganie kolejnych etapów rozwoju ruchowego (kamieni milowych rozwoju).

Rysunek 1. Schemat modelu Markowa – populacja pacjentów z objawowym SMA



Struktura modelu bazuje na naturalnym przebiegu choroby u pacjentów z SMA. W modelu zastosowano 6-miesięczne cykle przez pierwsze trzy lata, a następnie cykle 12-miesięczne przez pozostałe lata.

Model uwzględnia możliwość przerwania stosowanej terapii, co zostało zaznaczone poprzez pomocnicze stany zdrowia „Discontinued / Disc". Ponieważ ON-A jest leczeniem jednorazowym, przerywanie terapii może dotyczyć wyłącznie NUS lub RYS. W przypadku uwzględnienia przerwania terapii, następuje stopniowe pogarszanie się stanu zdrowia oraz utrata osiągniętych kamieni milowych, która wyraża się poprzez „cofanie się" pacjentów do wcześniejszych stanów zdrowia, aż do osiągnięcia możliwie najniższego stanu zdrowia, odpowiadającemu danemu typowi SMA (o ile wcześniej nie nastąpi zgon). W przypadku terapii ON-A oraz gdy terapia NUS lub RYS nie jest przerywana, zakłada się, że uzyskany efekt terapeutyczny jest trwały i w długim okresie nie będzie mieć miejsca utrata osiągniętych kamieni milowych.

1.4.1.2. Stany zdrowia

Stany zdrowia wyszczególnione w modelu różnią się w zależności od kamieni milowych rozwoju motorycznego osiągniętych przez pacjenta, konieczności PAV oraz czasu do zgonu.

Model globalny obejmował również ramię BSC (najlepszą terapię wspomagającą), jednak w warunkach polskich nie jest to aktualna praktyka kliniczna (w związku z finansowaniem terapii nusinersenem oraz rysdyplamem).

W modelu uwzględniono dwa stany zdrowia odzwierciedlające naturalną historię SMA typu 1: stan D („brak umiejętności siadania") i stan E („konieczność stałej wentylacji mechanicznej"). U pacjentów leczonych farmakoterapią możliwe są trzy lepiej funkcjonujące stany zdrowia: stan C („siedzenie bez podparcia"), stan B („chodzenie bez pomocy") i stan A („Normalny rozwój w szerokim spektrum") (Tabela 2). Ze względu na zdefiniowanie stanów zdrowia przez osiągnięcie poszczególnych kamieni milowych rozwoju motorycznego, każdemu stanowi przypisano prawdopodobne objawy i komplikacje związane z przebiegiem SMA.

Tabela 2. Charakterystyka stanów w modelu Markowa w modelu globalnym dla chorych z objawowym SMA

Stan	Cechy kliniczne	Szczegółowy opis
A	Normalny rozwój w szerokim spektrum	Jak obok
B	Chodzenie bez pomocy	▪ brak trudności oddechowych, ▪ liczba i ciężkość infekcji dróg oddechowych podobna jak w typowym rozwoju dziecka w danym wieku, ▪ niewymagane żywienie za pomocą sondy pokarmowej; możliwe niewielkie problemy z połykaniem, możliwość jedzenia, ▪ możliwości mówienia podobne jak w typowym rozwoju dziecka w danym wieku.
C	Siedzenie bez podparcia	▪ możliwe problemy oddechowe oraz czasowe korzystanie z NIV, ▪ częstsze infekcje dróg oddechowych niż w typowym rozwoju dziecka w danym wieku, ▪ pewne problemy z jedzeniem i połykaniem przy zdolności pobierania płynów i wybranych pokarmów doustnie, ▪ ryzyko zadławienia, ▪ możliwa konieczność czasowego stosowania sondy pokarmowej, ▪ potrzeba pomocy w poruszaniu się, ▪ umiejętność mowy, lecz z czasem z pogorszeniem funkcji mowy.
D	Brak umiejętności siadania	▪ problemy oddechowe, potrzeba regularnej NIV kilka godzin w nocy lub w ciągu dnia, ▪ częstsze infekcje dróg oddechowych niż w typowym rozwoju dziecka w danym wieku, ▪ problemy z karmieniem oraz połykaniem, ▪ wysokie ryzyko zadławienia, ▪ możliwość przełykania jedynie gęstych płynów, ▪ potrzeba sondy pokarmowej bezpośrednio w żołądku (gastrostomia), ▪ potrzeba regularnego ruchu w celu zapobiegania odleżynom, ▪ brak umiejętności mowy, możliwość wydawania dźwięków/płaczu.
E	Konieczność stałej wentylacji mechanicznej	▪ konieczność 24-godzinnej NIV, ▪ możliwa konieczność tracheostomii w przypadku niewystarczającego działania NIV, ▪ potrzeba przeprowadzenia gastrostomii bezpośrednio w żołądku z powodu problemów z karmieniem/połykaniem.

NIV – wentylacja nieinwazyjna (ang. *non-invasive ventilation*)

Wymienione powyżej kamienie milowe reprezentują potencjalne korzyści kliniczne lub progresję choroby, które mogą wystąpić w zakresie zdefiniowanych w modelu stanów zdrowia. W praktyce występują także inne kamienie milowe rozwoju ruchowego (takie jak: kontrolowanie ruchów głowy, umiejętność przekręcania/obracania się, raczkowania, stania z lub bez pomocy) nie są jednak wyróżnione jako stany w modelu. Podobne korzyści kliniczne wewnątrz modelowanych stanów, które mogą być osiągnięte w wyniku zastosowanego leczenia i nie zostały formalnie uwzględnione w modelu jako odrębny stan zdrowia lub stan tunelowy, to:

- poprawa w zakresie już osiągniętego kamienia milowego rozwoju motorycznego (np. wydłużenie czasu siedzenia, stania lub samodzielnego chodzenia przed wystąpieniem zmęczenia),
- skrócenie czasu spędzonego na wspomaganiu oddychania,
- poprawa mowy i komunikacji niewerbalnej (np. uśmiechanie się i kontakt wzrokowy),
- poprawa kontroli motorycznej (np. zdolność/wystarczająca siła do obsługi pilota przy wózku inwalidzkim, używanie tabletu lub używanie przyborów kuchennych do jedzenia),
- nauka pisania lub zdolność do edukacji w obowiązującym systemie,
- większa niezależność i zdolność do samoopieki.

Uwzględnienie tak wielu możliwych zdarzeń zwiększyłoby poziom skomplikowania obliczeń, prawdopodobnie nie wpływając w sposób istotny na końcowe wyniki. Uwzględnienie w modelu 5 najważniejszych stanów zdrowia pozwala na wiarygodne uwzględnienie najważniejszych potencjalnych korzyści zdrowotnych wynikających z podjętego leczenia.

Długość cyklu w modelu wynosi 6 miesięcy dla pierwszych trzech lat analizy i 12 miesięcy dla kolejnych cykli. Wybór 6-miesięcznego cyklu w pierwszych latach modelowania umożliwia szybsze uchwycenie zmian w rozwoju wczesnodziecięcym, określonych przez osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego.

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili pomiędzy stanami na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu. Biorąc pod uwagę długość cyklu (6 miesięcy przez pierwsze 6 cykli modelu, a następnie 1 rok) w analizie uwzględniono korektę połowy cyklu.

1.4.1.3. Przejścia między stanami

Skonstruowany model Markowa dla populacji objawowej składa się z dwóch zasadniczych faz:

- fazy krótkoterminowej, w której na podstawie danych z badań klinicznych obliczane jest prawdopodobieństwo osiągnięcia kolejnych kamieni milowych rozwoju, wystąpienia zgonów oraz w przypadku SMA typu 1 prawdopodobieństwo PAV.
- fazy długoterminowej, w której nie są już osiągane kolejne kamienie milowe, zaś dalszy przebieg choroby jest modelowany na podstawie danych o naturalnym przebiegu SMA, przy założeniu, że:
  - stan D jest utożsamiony z SMA typu 1,
  - stan C jest utożsamiony z SMA typu 2,
  - stan B jest utożsamiony z SMA typu 3,
  - stan A jest utożsamiony z populacją ogólną.

Na początku symulacji cała kohorta zostaje przypisana do stanu D (brak umiejętności siadania). W kolejnych cyklach możliwe są przejścia do stanów zdrowia związanych z lepszym funkcjonowaniem pacjenta, którym z kolei przypisane jest dłuższe przeżycie, wyższa jakość życia oraz niższe koszty związane z chorobą. Możliwe jest także, tylko dla SMA typu 1 oraz dla pacjentów, którzy nie osiągnęli żadnego kamienia milowego, przejście do stanu E (konieczność stałej wentylacji).

Stany w modelu są wzajemnie wykluczające się (tj. w jednym cyklu jeden pacjent z kohorty może znajdować się tylko w jednym stanie) i wzajemnie wyczerpujące (tj. w danym cyklu wszyscy pacjenci z kohorty muszą być rozdzieleni pomiędzy stanami). Pacjenci przechodzą do wyższych stanów zdrowia, kiedy osiągną kolejne kamienie milowe rozwoju motorycznego.

Powrót do stanów związanych z gorszym funkcjonowaniem, czyli regresja, jest możliwa w przypadku pacjentów, którzy przerywają terapię NUS lub RYS. Jeżeli terapia NUS lub RYS nie jest przerywana, przyjmuje się, że uzyskany efekt terapeutyczny jest trwały. Dyskontynuacja leczenia ON-A nie ma miejsca z uwagi na fakt, że lek ten jest podawany jednorazowo oraz przyjmuje się, że uzyskany efekt terapeutyczny jest trwały.

Przejście do stanu zgon jest możliwe z każdego stanu modelu.

1.4.1.4. Główne założenia modelu

Założenia w zakresie modelowania efektów terapeutycznych:

- Onasemnogen abeparwowek:
  - Efekt terapeutyczny ON-A w populacji pacjentów objawowych modelowany jest zgodnie z wynikami badań klinicznych START, STR1VE-US, STR1VE-EU oraz LT-001 i LT-002.
  - Efekt zdrowotny osiągnięty na końcu okresu obserwacji w badaniach klinicznych, na których oparto oszacowania dotyczące efektywności, utrzymany jest dożywotnio, tzn. pacjenci pozostają w tych samych stanach związanych z osiągniętymi kamieniami milowymi do momentu zgonu.

- Nusinersen:
  - Efekt terapeutyczny NUS w populacji pacjentów objawowych modelowany jest zgodnie z wynikami badań klinicznych ENDEAR/SHINE.
  - Istnieje możliwość przerwania leczenia, wg określonego rocznego prawdopodobieństwa.
  - Efekt zdrowotny osiągnięty na końcu okresu obserwacji w badaniach klinicznych, na których oparto oszacowania dotyczące efektywności, utrzymany jest dożywotnio pod warunkiem kontynuowania leczenia.
  - Roczne prawdopodobieństwo regresji u pacjentów nieleczonych przyjęto na poziomie 90%.
- Rysdyplam:
  - Efekt terapeutyczny RYS w populacji pacjentów objawowych modelowany jest zgodnie z wynikami badań klinicznych FIREFISH.
  - Istnieje możliwość przerwania leczenia, wg określonego rocznego prawdopodobieństwa.
  - Efekt zdrowotny osiągnięty na końcu okresu obserwacji w badaniach klinicznych, na których oparto oszacowania dotyczące efektywności, utrzymany jest dożywotnio pod warunkiem kontynuowania leczenia.
  - Roczne prawdopodobieństwo regresji u pacjentów nieleczonych przyjęto na poziomie 90%.
- Wszystkie interwencje:
  - Osiągnięcie kamieni milowych ma miejsce na końcu przedziału czasowego, w którym je zaobserwowano.
  - Pacjenci, którzy osiągnęli umiejętność samodzielnego chodzenia (stan B w modelu) przed ukończeniem 2 r.ż., przechodzą do stanu A (normalny rozwój) w wieku 5 lat.

Założenia w zakresie modelowania przeżycia:

- Wszystkie interwencje:
  - Osiągnięcie kolejnych kamieni milowych rozwoju ruchowego jest skorelowane z poprawą przeżycia, która jest modelowana w oparciu o poszczególne typy SMA:
    - Dla stanu D modeluje się przeżycie na podstawie danych dotyczących przeżycia pacjentów z SMA typu 1,
    - Dla stanu C modeluje się przeżycie na podstawie danych dotyczących przeżycia (nieleczonych) pacjentów z SMA typu 2,
    - Dla stanu B modeluje się przeżycie na podstawie danych dotyczących przeżycia (nieleczonych) pacjentów z SMA typu 3, które jest nie niższe niż przeżycie w populacji ogólnej,
    - Dla stanu A modeluje się przeżycie w oparciu o dane dla populacji ogólnej.
  - Ekstrapolacja danych poza okres obserwacji badań klinicznych w zakresie przeżycia pacjentów pozostających w stanie D jest modelowana w oparciu o przeżycie obserwowane w naturalnym przebiegu choroby nieleczonych osób z SMA typu 1 oraz o krzywe EFS, rozumiane jako krzywe czasu wolnego od PAV.

Założenia dotyczące kosztów:

- Kategorie kosztu wynikające z zapisów programu lekowego oszacowano w oparciu o wycenę odpowiednich świadczeń dla aktualnie obowiązującego programu lekowego B.102.FM.
- Do każdego stanu modelu przypisano dodatkowo koszt standardowej opieki nad pacjentem z SMA, jednakowy dla wszystkich interwencji.
- W populacji pacjentów objawowych koszt opieki standardowej w stanie zdrowia E i D odpowiada kosztowi opieki nad pacjentem z SMA typu 1 (zróżnicowany względem konieczności stałej wentylacji mechanicznej), natomiast koszt w stanie C i B odpowiada odpowiednio kosztowi opieki nad pacjentem z SMA typu 2 oraz z SMA typu 3.
- Koszt opieki standardowej w stanie A przyjęto na poziomie wartości dla stanu B.

- Koszt opieki standardowej w stanach zdrowia po dyskontynuacji leczenia NUS/RYS przyjęto na poziomie kosztów odpowiednich stanów zdrowia z włączoną terapią.

Założenia dotyczące użyteczności stanów zdrowia:

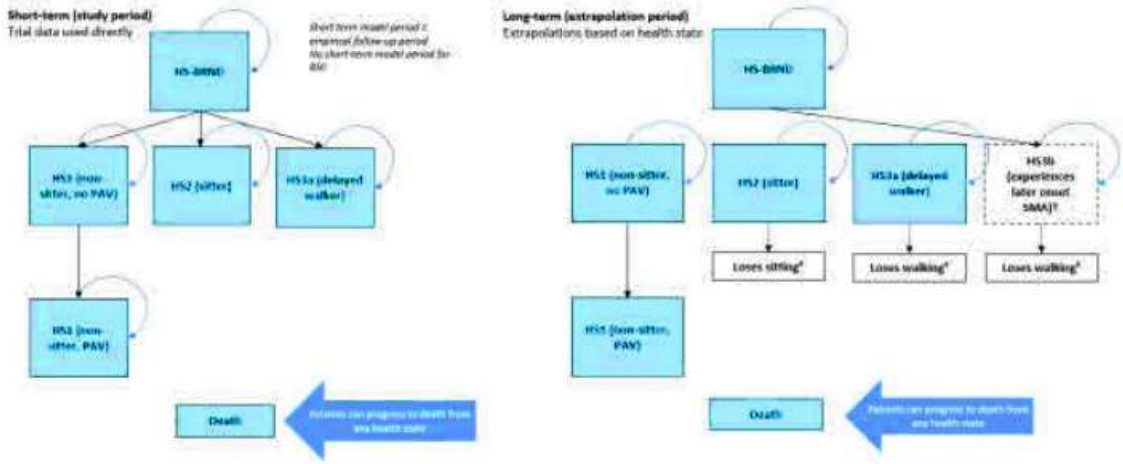
- Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia oszacowano na podstawie wartości właściwych dla pacjentów z SMA typu 1, typu 2 i typu 3.
- Założono, że osiąganie kolejnych kamieni milowych rozwoju motorycznego wiąże się z wyższą użytecznością stanu zdrowia.
- W analizie podstawowej nie uwzględniono poprawy użyteczności związanej z osiąganiem pośrednich kroków rozwoju motorycznego, nie odzwierciedlonych w stanach modelu, poprzez zwiększenie użyteczności stanu D i C w trakcie terapii NUS/RYS oraz dla pacjentów, którzy otrzymali ON-A. Parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości.
- W ramach analizy wrażliwości z perspektywy społecznej uwzględniono redukcję użyteczności opiekunów osób chorych na SMA.

1.4.2. Populacja przedobjawowa

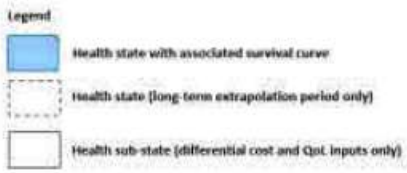
1.4.2.1. Struktura modelu

Strukturę modelu dla populacji pacjentów z przedobjawowym SMA zaprezentowano na rysunku poniżej (Rysunek 2).

Rysunek 2. Schemat modelu Markowa – populacja pacjentów z przedobjawowym SMA 1



Health state	Criteria
HS-BRND	Individual sits and walks independently within normal motor development* + no gastrostomy + no PAV
HS1 (non-sitter, no PAV)	Individual does not sit independently and does not require permanent assisted ventilation
HS1 (non-sitter, PAV)	Individual does not sit independently and requires permanent assisted ventilation
HS2 (sitter)	Individual sits independently but does not walk independently
HS3a (delayed walker)	Individual sits and walks independently but outside normal motor development† i.e. delayed milestones indicative of late onset SMA
HS3b (experiences later onset SMA)‡	Proportion of 'Broad Range of Normal Development' projected to experience late onset SMA; only applicable to the BSC arm in the base case analysis



† Normalny rozwój motoryczny: wiek określony przez użytkownika. Domyślne wartości progowe kamieni milowych: 286 dni na siedzenie, 547 dni na chodzenie (99. percentyl WHO, górna granica ufności wynosząca 95%). Dodatek w związku z wizytami kontrolnymi o częstotliwości 21 dni został dodany w celu uwzględnienia pierwszych zaobserwowanych kamieni milowych w wieku nieco powyżej progu. Ma to na celu uwzględnienie faktu, że u poszczególnych osób kamień milowy po raz pierwszy pojawił się przed datą potwierdzoną klinicznie (dotyczy wszystkich ramion leczenia).

‡ Dotyczy wyłącznie ramienia BSC, które w warunkach polskich nie jest adekwatnym komparatorem.

Skróty: BRND – normalny rozwój w szerokim spektrum (ang. *broad range of normal development*); BSC – najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*); PAV – stała wentylacja wspomagana (ang. *Permanent Assisted Ventilation*); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*).

1.4.2.2. Stany zdrowia

Stany zdrowia wyszczególnione w modelu różnią się w zależności od najwyższych osiągniętych przez pacjenta kamieni milowych rozwoju motorycznego, konieczności ciągłej wentylacji mechanicznej (PAV) oraz czasu do zgonu:

- „brak umiejętności siadania, PAV" (HS1 [non-sitter, PAV]);
- „brak umiejętności siadania, brak PAV" (HS1 [non-sitter, no PAV]);
- „siedzenie" (HS2 [sitter]);
- „chodzenie opóźnione" (HS3a [delayed walker]);
- „SMA o późnym początku" (HS3b [experiences later onset SMA]);
- „Normalny rozwój w szerokim spektrum" (BRND) (HS-BRND)

Dodatkowo wyróżniono trzy podstany:

- „siedzenie, utrata siedzenia" (HS2 [sitter, loses sitting]) - podstan dla stanu „siedzenie",
- „chodzenie opóźnione, utrata chodzenia" (HS3a [delayed walker, loses walking]) - podstan dla stanu „chodzenie opóźnione",
- „SMA o późnym początku, utrata chodzenia" (HS3b [experiences later onset SMA, loses walking]) - podstan dla stanu „SMA o późnym początku".

Model globalny obejmował ramię BSC (najlepszą terapię wspomagającą), jednak w warunkach polskich nie jest to aktualna praktyka kliniczna (w związku z finansowaniem terapii nusinersenem oraz rysdyplamem). Prezentowana struktura modelu obejmuje również stany zdrowia występujące wyłącznie w przypadku BSC, jednak w celu wyczerpującego przedstawienia modelu zostały one opisane w bieżącym dokumencie:

- „brak umiejętności siadania, PAV" (HS1 [non-sitter, PAV]) - żaden pacjent, który otrzymał onasemnogen abeparwowek w badaniu SPR1NT, nie wymagał PAV, ani nie zmarł. W związku z powyższym pacjenci, którzy osiągnęli kamienie milowe w zakresie funkcji motorycznych (siedzenie lub chodzenie) nie zostali uznani za osoby zagrożone przejściem do stanu HS1 (PAV), co zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych podczas konceptualizacji modelu i jest zgodne z podejściem preferowanym przez NICE w ocenie onasemnogenu abeparwowek [65]. Analogiczne założenie, zgodnie z wynikami badań klinicznych NURTURE i RAINBOWFISH, przyjęto dla nusinersenu i rysdyplamu.
- „SMA o późnym początku" (HS3b [experiences later onset SMA]; jak również podstan „SMA o późnym początku, utrata chodzenia") – po zakończeniu fazy krótkoterminowej modelu odzwierciedlającej okres empiryczny (wyniki badań klinicznych) pacjenci przechodzą do fazy długoterminowej ekstrapolacji zachowując ten sam stan zdrowia, do którego zostali przypisani w fazie krótkoterminowej, gdzie pozostają aż do śmierci. Podejście to jest zgodne z dowodami naukowymi: do chwili obecnej nie odnotowano utraty wcześniej osiągniętych kamieni milowych w przypadku pacjentów przedobjawowych, którzy otrzymali dawkę terapeutyczną onasemnogenu abeparwowek w ramach długoterminowej obserwacji SPR1NT (LT-002). Co więcej, nie ma dowodów na utratę kamieni milowych w analizach okresowych z badania

długoterminowego LT-001, dotyczącego stosowania ON-A u osób niesiedzących. Oznacza to, że u pacjentów przedobjawowych, u których zastosowano leczenie przyczynowe SMA nie wystąpi SMA o późnym początku. Analogiczne założenie, zgodnie z wynikami badań klinicznych NURTURE i RAINBOWFISH, przyjęto dla nusinersenu i rysdyplamu.

- Podstany „chodzenie opóźnione, utrata chodzenia" oraz „SMA o późnym początku, utrata chodzenia" – wyniki badań klinicznych dla wszystkich rozpatrywanych interwencji nie wskazują na wystąpienie utraty siedzenia lub utraty chodzenia w okresie empirycznym, a w fazie długoterminowej ekstrapolacji pacjenci zachowują ten sam stan zdrowia, do którego zostali przypisani w fazie krótkoterminowej (por. poprzedni punkt).

Stany zdrowia są definiowane przez najwyższy osiągnięty kamień milowy funkcji motorycznych, równocześnie każdy z nich obejmuje również powiązane objawy i powikłania SMA (Tabela 3).

Tabela 3. Charakterystyka stanów w modelu Markowa dla chorych z przedobjawowym SMA

Stan	Cechy kliniczne	Szczegółowy opis	Komentarz
HS1 (non-sitter, PAV) [nie występuje w przypadku interwencji i komparatorów uwzględnionych w analizie]	Brak umiejętności siadania i konieczność stałej wentylacji mechanicznej	▪ konieczność ≥16-godzinnej NIV, ▪ możliwa konieczność tracheostomii w przypadku niewystarczającego działania NIV, ▪ potrzeba przeprowadzenia gastrostomii bezpośrednio w żołądku z powodu problemów z karmieniem/połykaniem, ▪ wysokie ryzyko zadławienia, ▪ potrzeba regularnego ruchu w celu zapobiegania odleżynom, ▪ częstsze infekcje dróg oddechowych niż w typowym rozwoju dziecka w danym wieku ▪ brak umiejętności mowy, możliwość wydawania dźwięków/płaczu.	Stan utożsamiany z SMA typu 1
HS1 (non-sitter, no PAV)	Brak umiejętności siadania oraz brak konieczności stałej wentylacji mechanicznej	▪ problemy oddechowe, konieczność regularnej NIV przez <16 godzin każdej nocy lub w ciągu dnia ▪ częstsze infekcje dróg oddechowych niż w typowym rozwoju dziecka w danym wieku, ▪ trudności z jedzeniem i połykaniem, ▪ wysokie ryzyko zadławienia, ▪ możliwość połykania tylko gęstych płynów ▪ potrzeba przeprowadzenia gastrostomii bezpośrednio w żołądku z powodu problemów z karmieniem/połykaniem potrzeba regularnego ruchu w celu zapobiegania odleżynom ▪ brak umiejętności mowy, możliwość wydawania dźwięków/płaczu.	Stan utożsamiany z SMA typu 1
HS2 (sitter)	Siedzenie samodzielne, brak umiejętności chodzenia samodzielnie	▪ możliwe problemy oddechowe oraz czasowe korzystanie z NIV, ▪ częstsze infekcje dróg oddechowych niż w typowym rozwoju dziecka w danym wieku, ▪ pewne problemy z jedzeniem i połykaniem przy zdolności pobierania płynów i wybranych pokarmów doustnie, ▪ ryzyko zadławienia, ▪ możliwa konieczność czasowego stosowania sondy pokarmowej, ▪ potrzeba pomocy w poruszaniu się, ▪ umiejętność mowy, lecz z czasem z pogorszeniem funkcji mowy	Stan utożsamiany z SMA typu 2
HS3a (delayed walker)	Siedzenie i chodzenie samodzielne, ale poza normalnym rozwojem motorycznym (tj. opóźnione kamienie milowe [poza 99 percentylem WHO dla samodzielnego siedzenia i chodzenia]*, wskazujące na późny początek SMA)	▪ brak trudności oddechowych, ▪ liczba i ciężkość infekcji dróg oddechowych podobna jak w typowym rozwoju dziecka w danym wieku, ▪ niewymagane żywienie za pomocą sondy pokarmowej; możliwe niewielkie problemy z połykaniem, możliwość jedzenia, ▪ możliwości mówienia podobne jak w typowym rozwoju dziecka w danym wieku	Stan utożsamiany z SMA typu 3

Stan	Cechy kliniczne	Szczegółowy opis	Komentarz
HS3b (experiences later onset SMA) [nie występuje w przypadku interwencji i komparatorów uwzględnionych w analizie]	Siedzenie i chodzenie samodzielne w ramach normalnego rozwoju motorycznego (w granicach 99. percentyla wg WHO), ale doświadczenie późnego początku SMA.	▪ Pacjenci leczeni BSC jedynie początkowo rozwijają się w normalnym zakresie bez opóźnień w osiąganiu kamieni milowych rozwoju. ▪ W późniejszym okresie życia, gdy rozwinie się u nich SMA o późnym początku, mogą doświadczyć regresji umiejętności motorycznych i upośledzenia funkcji motorycznych.	Stan utożsamiany z SMA typu 3
HS-BRND	Osoba siedzi i chodzi samodzielnie w ramach normalnego rozwoju motorycznego (w granicach 99. percentyla wg WHO*). - brak gastrostomii - brak PAV	Normalny rozwój w szerokim spektrum w osiąganiu kamieni milowych rozwoju	-

* oprócz 99. percentyla WHO, uwzględniono dodatkowo 21 dni, aby uwzględnić przerwy pomiędzy wizytami

Analogicznie jak w przypadku modelu dla pacjentów z objawowym SMA, inne kamienie milowe rozwoju ruchowego, takie jak kontrolowanie ruchów głowy, umiejętność przekręcania/obracania się, raczkowania, stania z lub bez pomocy nie są wyróżnione jako stany w modelu. Podobne korzyści kliniczne wewnątrz modelowanych stanów, które mogą być osiągnięte w wyniku zastosowanego leczenia, ale nie zostały formalnie uwzględnione w modelu jako odrębny stan zdrowia lub stan tunelowy, to:

- poprawa w zakresie już osiągniętego kamienia milowego rozwoju motorycznego (np. wydłużenie czasu siedzenia, stania lub samodzielnego chodzenia przed wystąpieniem zmęczenia),
- skrócenie czasu spędzonego na wspomaganiu oddychania,
- poprawa mowy i komunikacji niewerbalnej (np. uśmiechanie się i kontakt wzrokowy),
- poprawa kontroli motorycznej (np. zdolność/wystarczająca siła do obsługi pilota przy wózku inwalidzkim, używanie tabletu lub używanie przyborów kuchennych do jedzenia),
- nauka pisania lub zdolność do edukacji w obowiązującym systemie,
- większa niezależność i zdolność do samoopieki.

Osiągnięcie kamieni milowych u niemowląt jest wykorzystywane jako wskaźnik ciężkości (typu) SMA i rokowania choroby, co zostało potwierdzone przez brytyjskich ekspertów klinicznych uczestniczących w tworzeniu modelu globalnego (w ramach spotkania *Advisory Board*). Koszty i wyniki zdrowotne pacjentów z SMA typu 1, 2 i 3 są wykorzystywane jako wskaźniki dla każdego stanu zdrowia:

- HS1 („non-sitter, PAV"): jest utożsamiony z SMA typu 1,
- HS1 („non-sitter, no PAV"): jest utożsamiony z SMA typu 1,
- HS2 („sitter"): jest utożsamiony z SMA typu 2,
- HS3a („delayed walker"): jest utożsamiony z SMA typu 3,
- HS3b („experiences later onset SMA"): jest utożsamiony z SMA typu 3.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 miesiąc (uwzględniono korektę połowy cyklu).

1.4.2.3. Przejścia między stanami

Stany w modelu są wzajemnie wykluczające się (tj. w jednym cyklu jeden pacjent z kohorty może znajdować się tylko w jednym stanie) i wzajemnie wyczerpujące (tj. w danym cyklu wszyscy pacjenci z kohorty muszą być rozdzieleni pomiędzy stanami).

Przejścia pacjentów do niższych stanów zdrowotnych odpowiadają sytuacji, w której nie zostały osiągnięte kamienie milowe rozwoju. Niższe stany zdrowia są związane z gorszym przeżyciem, niższą jakością życia i wyższymi kosztami. Pacjenci przechodzą do wyższych stanów zdrowia, kiedy osiągną kolejne kamienie milowe rozwoju motorycznego. Przejście do stanu zgon jest możliwe z każdego stanu modelu.

W przypadku ramienia ON-A (a także ramion NUS i RYS) model składa się z dwóch części:

1) modelu krótkoterminowego,
2) długoterminowego modelu ekstrapolacyjnego.

W modelu wykorzystano dane z badań SPR1NT i LT-002 dla onasemnogenu abeparwowek (data odcięcia danych: [redacted]), NURTURE dla nusinersenu (data odcięcia danych: 15.02.2021) oraz RAINBOWFISH dla rysdyplamu (data odcięcia danych: 20.02.2023).

Wszyscy pacjenci wchodzą do modelu krótkoterminowego w stanie zdrowia „HS-BRND". W oparciu o prawdopodobieństwo osiągnięcia pozycji siedzącej i chodzenia na podstawie danych klinicznych, pacjenci albo pozostają w stanie „HS-BRND", albo przechodzą do jednego ze stanów zdrowia związanych z początkiem SMA. Przejście do tych stanów opiera się na osiągnięciu najwyższego kamienia milowego i wieku wystąpienia objawów (Tabela 4).

Pacjenci w momencie przejścia do stanów HS1, HS2 lub HS3a zaczynają ponosić koszty i QALY związane z tymi stanami. O czasie przejścia, decyduje średni wiek, w którym pojawiają się objawy choroby, związany z typem SMA, określony przez najwyższe osiągnięcia w zakresie kamieni milowych. Na przykład pacjenci, których najważniejszym osiągnięciem jest siedzenie, zostaną sklasyfikowani jako chorzy z SMA typu 2, w przypadku których oczekuje się, że objawy wystąpią w wieku około 10 miesięcy (przejście z HS-BRND do HS2 po 10 miesiącach). Wiek, w którym pojawiają się objawy SMA przyporządkowane do każdego stanu zdrowia zaprezentowano w kolejnej tabeli.

Tabela 4. Wiek wystąpienia objawów SMA dla modelu krótkoterminowego

Wiek wystąpienia objawów SMA w modelu krótkoterminowym	Wiek (miesiące)
HS1 („non-sitter, no PAV") -> SMA typu 1	6
HS2 („sitter") -> SMA typu 2	10
HS3a („delayed walker") -> SMA typu 3	18

Jak wspomniano w poprzednim podrozdziale żaden pacjent, który otrzymał onasemnogen abeparwowek w badaniu SPR1NT, nie wymagał PAV ani nie zmarł. W związku z powyższym pacjenci, którzy osiągnęli kamienie milowe w zakresie funkcji motorycznych (siedzenie lub chodzenie) nie zostali uznani za osoby zagrożone przejściem do stanu HS1 (PAV), co zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych podczas konceptualizacji modelu i jest zgodne z podejściem preferowanym przez NICE w ocenie onasemnogenu abeparwowek [65]. Analogiczne założenie, zgodnie z wynikami badań klinicznych NURTURE i RAINBOWFISH, przyjęto dla nusinersenu i rysdyplamu.

W danych klinicznych wykorzystanych w modelowaniu zmian stanów zdrowotnych zastosowano okna rozwojowe WHO dotyczące wieku, w którym osiągnięto kamienie milowe w zakresie motoryki. Okna rozwojowe WHO opierają się na danych zebranych od kohorty zdrowych dzieci, gdzie rozwój do 99. percentyla interpretuje się jako normalne zróżnicowanie u zdrowych dzieci [91, 88]. Jedno z najszerszych okienek dotyczy nabycia

umiejętności chodzenia (długość 9,4 miesiąca), wskazując w jakim wieku można osiągnąć ten kamień milowy u zdrowych dzieci. Jak przyznają autorzy badania WHO MGRS, proces określania okien osiągnięć rozwojowych jest złożony i w badaniach stosowano różne metody w celu ich określenia [88]. Ograniczenia związane są między innymi z czasem oceny: jeśli podczas wizyty kontrolnej ocenia się dwoje dzieci i nie osiągnęły one jeszcze określonego kamienia milowego, ocena będzie identyczna, nawet jeśli jeden pacjent osiągnie kamień milowy następnego dnia, a drugi dopiero ostatniego dnia przed kolejną wizytą. Możliwa jest również potencjalna stronniczość opiekunów w zgłaszaniu wcześniejszych dat osiągnięcia kluczowych kamieni milowych, chociaż może to zostać złagodzone poprzez zestawienie danych zgłoszonych przez opiekunów z danymi przekazanymi przez przeszkolonych pracowników terenowych.

W modelu okna rozwojowe dla siedzenia i chodzenia opierają się na wieku w dniach, znajdującym się w górnej granicy 95% przedziału ufności dla szacunkowych 99 percentyli dla kohorty zdrowych dzieci (aby uwzględnić naturalne zróżnicowanie wykazywane w populacji ogólnej). Podejście to zostało potwierdzone przez brytyjskich ekspertów klinicznych uczestniczących w pracach nad modelem globalnym.

Z danych z badania SPR1NT wynika, że niewielka liczba pacjentów osiągnęła kamienie milowe w zakresie motoryki marginalnie (od 1 dnia do 3 tygodni) poza zakresem zdefiniowanym przez WHO. Uważa się, że różnica kilku dni w stosunku do normalnego okna rozwoju nie stanowi klinicznie znaczącego opóźnienia. Należy również zauważyć, że osiągnięcia kamieni milowych w zakresie motoryki oceniano wyłącznie podczas wizyt kontrolnych, co oznacza, iż w przypadku pacjentów, którzy osiągnęli kamienie milowe między wizytami, występowałoby opóźnienie w rejestrowaniu osiągnięć w zakresie kluczowych osiągnięć. W związku z powyższym uznano za właściwe uwzględnienie dodatkowych 21 dni powyżej progów WHO przy wyznaczaniu ram czasowych dla motorycznych kamieni milowych.

Tabela 5. Progi wiekowe wyznaczające prawidłowy rozwój funkcji motorycznych zastosowane w modelu

Kamień milowy	Progi wiekowe
Siedzenie	307 dni (górna granica 95% przedziału ufności dla 99. percentyla progu WHO = 286 dni + dodatkowe 21 dni)
Chodzenie	568 dni (górna granica 95% przedziału ufności dla 99. percentyla progu WHO = 547 dni + dodatkowe 21 dni)

Wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie HS-BRND. Aby pozostać w tym stanie, muszą osiągnąć kamienie milowe dla siedzenia i chodzenia w określonych przez WHO przedziałach czasowych (z uwzględnieniem dodatku 21 dni). Pacjenci, którzy nie osiągnęli tych kamieni milowych, są przydzielani do stanów zdrowia z gorszym stanem funkcjonalnym na podstawie najwyższego kamienia milowego w zakresie motoryki osiągniętego na koniec okresu obserwacji badania klinicznego:

- Pacjenci, którzy osiągnęli zdolność chodzenia poza oknem rozwojowym, przechodzą do stanu HS3a (chodzenie opóźnione),
- Pacjenci, u których największym osiągniętym kamieniem milowym jest siedzenie, są przydzielani do grupy HS2 (siedzenie), niezależnie od tego, kiedy osiągnęli siedzenie,
- Pacjenci, którzy nie osiągnęli obu kamieni milowych przebywają w HS1 (brak umiejętności siadania, brak PAV), jednak zgodnie z wynikami badań klinicznych żaden z pacjentów nie spełniał kryteriów tego stanu zdrowia.

Po zakończeniu fazy krótkoterminowej modelu odzwierciedlającej okres empiryczny (wyniki badań klinicznych) pacjenci przechodzą do fazy długoterminowej ekstrapolacji zachowując ten sam stan zdrowia, do którego zostali przypisani w fazie krótkoterminowej (w oparciu o kamienie milowe funkcji motorycznych osiągnięte na koniec obserwacji), gdzie pozostają aż do śmierci. Podejście to jest zgodne z dowodami naukowymi: [redacted]. Co więcej, nie ma dowodów na utratę kamieni milowych w analizach okresowych z badania długoterminowego LT-001, dotyczącego stosowania ON-A u osób niesiedzących. Oznacza to, że u pacjentów

przedobjawowych, u których zastosowano leczenie przyczynowe SMA nie wystąpi SMA o późnym początku. Analogiczne założenie, zgodnie z wynikami badań klinicznych NURTURE i RAINBOWFISH, przyjęto dla nusinersenu i rysdyplamu.

Pacjenci nie przechodzą więc ze stanu zdrowia o wyższym poziomie funkcjonowania do stanu gorszego funkcjonowania w modelu długoterminowym, co pozostaje zgodne z podejściem preferowanym przez NICE w ocenie onasemnogenu abeparwowek [65].

Osiągnięcie kamieni milowych po leczeniu w modelu opiera się wyłącznie na obserwowanych danych z badań klinicznych, bez ekstrapolacji kamieni milowych motorycznych.

1.4.2.4. Główne założenia modelu

Założenia w zakresie modelowania efektów terapeutycznych:

- Oczekuje się, że działanie terapeutyczne onasemnogenu abeparwowek będzie utrzymywało się przez całe życie, ponieważ lek działa na genetyczną przyczynę choroby, dostarczając funkcjonalną kopię genu SMN1. Założenie to potwierdzają wyniki dwóch długoterminowych badań, LT-001 i LT-002 (zaprojektowanych jako przedłużenie badań START i SPR1NT), w których pacjenci mają być obserwowani do 15. roku życia. Wszystkich 10 pacjentów, którzy otrzymali dawkę terapeutyczną leku Zolgensma® w badaniu START, w długoterminowym badaniu LT-001 (z maksymalnym czasem obserwacji wynoszącym 6,6 lat) albo utrzymało osiągnięte wcześniej kamienie milowe w zakresie motoryki, albo uzyskało nowy kamień milowy (pozycja stojąca z pomocą). [redacted] Podsumowując, dotychczasowe dowody kliniczne wskazują, że jednorazowe podanie leku Zolgensma® w dawce terapeutycznej zapewnia przedłużoną skuteczność i nie ma dowodów wskazujących, że ekspresja białka SMN z czasem ustanie lub zmniejszy się.
  Co więcej, onasemnogen abeparwowek zwalcza genetyczną przyczynę SMA, dostarczając w pełni funkcjonalny ludzki gen SMN, który aktywuje transkrypcję transgenu SMN oraz przywraca ciągłą i trwałą ekspresję białka SMN. Komórki docelowe i transdukowane przez produkt Zolgensma® są komórkami postmitotycznymi, niedzielącymi się, co zmniejsza ryzyko rozcieńczenia episomu. Składniki leku (hybrydowy promotor wzmacniacza cytomegalowirusa / promotor beta-aktyny kurczaka) prowadzą do ciągłej i trwałej transkrypcji oraz ekspresji białka SMN. Kilka badań nad terapią genową opartą na wirusie związanym z adenowirusami serotypu 9 AAV wykazało trwałość transgenów: w chorobie Parkinsona wykazano trwałość transgenów przez 15 lat po transferze genów na modelu naczelnych, a badania dotyczące hemofilii wykazały trwałość transgenów przez okres do 10 lat obserwacji u ludzi [9, 7, 14, 15, 19, 63, 64, 77].
  Założenie to zostało zaakceptowane przez NICE w ocenie leku Zolgensma® w SMA typu 1 [65], a także przez ekspertów klinicznych podczas prac nad konceptualizacją modelu (*Advisory Boards* [6, 67]) oraz w dokumencie ICER oceniającym efektywność kliniczną i kosztową farmakoterapii SMA [84].
- Porównania pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w modelu mają charakter naiwny, bez dopasowania charakterystyk pacjentów. Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio onasemnogen abeparwowek z nusinersenem i rysdyplamem. Dostępne porównanie *Matching-adjusted treatment comparison* onasemnogenu abeparwowek z nusinersenem nie obejmuje najnowszych dostępnych danych, a w przypadku rysdyplamu wielkość próby nie jest

wystarczająca, aby przeprowadzić wiarygodne porównanie pośrednie skorygowane charakterystykami populacji.

- Efekt terapeutyczny modelowany jest zgodnie z wynikami badań klinicznych:
  - SPR1NT oraz LT-002 dla ON-A,
  - NURTURE dla NUS,
  - RAINBOWFISH dla RYS.
- Efekt zdrowotny osiągnięty na końcu okresu obserwacji w badaniach klinicznych (na których oparto oszacowania dotyczące efektywności), utrzymany jest dożywotnio, tzn. w fazie długoterminowej ekstrapolacji pacjenci pozostają w tych samych stanach związanych z osiągniętymi kamieniami milowymi do momentu zgonu.
- Osiągnięcie kamieni milowych po leczeniu w modelu opiera się wyłącznie na obserwowanych danych z badań klinicznych, bez ekstrapolacji kamieni milowych motorycznych.

Założenia w zakresie modelowania przeżycia:

- Oczekiwana długość życia pacjentów w modelu:
  - w stanie zdrowia HS1 jest równa długości życia pacjentów z SMA typu 1 (dotyczy to tylko pacjentów w ramieniu BSC, ponieważ żaden pacjent leczony lekiem Zolgensma® nie znajduje się w tym stanie zdrowia),
  - w stanie zdrowia HS2 jest porównywalna z długością życia w SMA typu 2,
  - w stanach zdrowia HS3a i HS3b jest równa długości życia pacjentów z SMA typu 3, co odpowiada populacji ogólnej,
  - w stanie zdrowia HS-BRND jest taka sama jak w populacji ogólnej.

Założenia dotyczące kosztów:

- Kategorie kosztów wynikające z zapisów programu lekowego oszacowano w oparciu o wycenę odpowiednich świadczeń dla aktualnie obowiązującego programu lekowego B.102.FM.
- Do każdego stanu modelu przypisano dodatkowo koszt standardowej opieki nad pacjentem z SMA, jednakowy dla wszystkich interwencji, wykorzystując koszty oszacowane dla modelu dla SMA typu 1 objawowego:
  - „brak umiejętności siadania, PAV" (HS1; SMA typu 1) – stan E z modelu dla populacji objawowej,
  - „brak umiejętności siadania, brak PAV" (HS1; SMA typu 1) – stan D,
  - „siedzenie" (HS2; SMA typu 2) – stan C,
  - „chodzenie opóźnione" (HS3a; SMA typu 3) – stan B,
  - „SMA o późnym początku" (HS3b; SMA typu 3) – stan B,
  - „Normalny rozwój w szerokim spektrum" (HS-BRND) – stan B.

Założenia dotyczące użyteczności stanów zdrowia:

- Podstawowe wartości użyteczności stanu zdrowia pacjenta zastosowane w modelu opłacalności zostały zaczerpnięte z oceny leku Zolgensma® w SMA typu 1 przez NICE [65] oraz dokumentu ICER oceniającego efektywność kliniczną i kosztową farmakoterapii SMA [84].
- W modelu nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych lub podaniem leków. Powikłania związane z SMA zostały uwzględnione w wartościach użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia, natomiast wyodrębnienie spadku użyteczności związanego z podaniem leków z całości *disutility* (zawierającego powikłania związane z SMA) ze względu na charakter SMA jest trudne do przeprowadzenia. Z tych samych powodów w modelu nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

1.5. Parametry modelu

1.5.1. Charakterystyka populacji

ON-A (Zolgensma®) stosuje się jednorazowo, w odróżnieniu od pozostałych leków dostępnych w PL B.102.FM, które należy przyjmować stale.

W celu określenia charakterystyki populacji, niezbędne było określenie wartości następujących parametrów:

- odsetek mężczyzn (chłopców), mający wpływ na śmiertelność w populacji ogólnej,
- odsetek pacjentów stosujących dany typ stałej wentylacji mechanicznej w stanie E, tj. tracheostomię lub NIV, wpływający na śmiertelność w tym stanie oraz na koszty wentylacji mechanicznej.

Odsetek mężczyzn (chłopców) w pierwszym cyklu ustalono w oparciu o dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące liczby żywych urodzeń w 2022 r. z podziałem na płeć noworodków [40]. Zgodnie z nimi, na 305 132 żywych urodzeń, ponad połowa z nich (51,3%) to urodzenia chłopców (156 445).

Proporcje pacjentów stosujących tracheostomię (76%) lub wentylację nieinwazyjną (24%) określono na podstawie publikacji *Modrzejewska 2021* [76] prezentującej wyniki leczenia nusinersenem w trzech polskich ośrodkach w ramach programu wczesnego dostępu.

Poniżej przedstawiono dane zastosowane w analizie.

Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa populacji

Parametr		Wartość	Źródło
Odsetek mężczyzn (chłopców)		51,3%	GUS 2022 [40]
Udział typów wentylacji mechanicznej w stanie E	Tracheostomia	76%	*Modrzejewska 2021* [76]
	NIV	24%	

1.5.2. Dane kliniczne dla populacji objawowej

Źródła danych dotyczących skuteczności leczenia w populacji objawowej uwzględnione w modelu krótkoterminowym pochodzą z następujących prób klinicznych:

- trzech zakończonych badań: START (kohorta 2), STR1VE-US i STR1VE-EU oraz długoterminowego badania LT-001 do badania START oraz LT-002 do badania STR1VE dotyczących leku Zolgensma®;
- badanie ENDEAR i SHINE (długoterminowa kontynuacja badania ENDEAR) dotyczące nusinersenu;
- badanie FIREFISH (część 1 oraz część 2) dotyczące rysdyplamu.

Porównania pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w modelu mają charakter naiwny, bez dopasowania charakterystyk pacjentów. Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących onasemnogen abeparwowek z nusinersenem i rysdyplamem.

1.5.2.1. Kamienie milowe

- **ON-A**

Dane wejściowe dotyczące kluczowych osiągnięć motorycznych dla onasemnogenu abeparwowek zostały bezpośrednio wykorzystywane w celu wyznaczenia odsetka pacjentów przebywających w różnych stanach zdrowia w fazie krótkoterminowej modelu oraz po jej zakończeniu, odzwierciedlając najwyższe osiągnięte kamienie milowe rozwoju motorycznego w badaniach START (kohorta 2), STR1VE-US, STR1VE-EU oraz LT-001 i LT-002 (data odcięcia danych [redacted]). Do modelowania wykorzystano połączone z wszystkich badań dane dotyczące osiągania kamieni milowych dla 67 pacjentów. Poniżej w tabeli przedstawiono dane dotyczące

osiągniętych kamieni milowych w zakończonych badaniach START (kohorta 2), STR1VE-US, STR1VE-EU na końcu okresu obserwacji (Tabela 7).

Tabela 7. Osiągnięte kamienie milowe – badanie START, STR1VE-US, STR1VE-EU

Kamienie milowe	START (kohorta 2)	STR1VE-US	STR1VE-EU
Liczba osób w badaniu	12 (100%)	22 (100%)	33 (100%)
Nie siedzi	1 (8%)	8 (36%)	17 (51%)
Siedzi bez pomocy (≥30 s.)	11 (92%)[a]	14 (64%)[a]	16 (49%)
Chodzi bez pomocy	2 (17%)	1 (5%)	0 (0%)

a) w podanej liczbie zawierają się też chorzy, którzy następnie osiągnęli umiejętność chodzenia bez pomocy

Badanie START było otwartym badaniem klinicznym II/III fazy, polegającym na eskalacji dawki ON-A u niemowląt z dwiema kopiami SMN2 (SMA typu 1). Wszystkie niemowlęta w badaniu START, które otrzymały jednorazowe podanie ON-A, żyły i na koniec okresu obserwacji badania (24 miesiące) nie wymagały stałej wentylacji. U pacjentów leczonych dawką terapeutyczną nastąpiła wczesna i szybka poprawa funkcji motorycznych; 11 z 12 pacjentów (92%) mogło siedzieć bez pomocy, dwoje dzieci raczkowało, podnosiło się, wstawało i chodziło niezależnie. Przeżycie, funkcje motoryczne, kamienie milowe rozwoju motorycznego oraz punkty końcowe dotyczące wentylacji i odżywiania osiągnięte w badaniu START zostały utrzymane, a następnie oceniane w długoterminowym przedłużeniu badania START (LT-001). W badaniu LT-001 wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ON-A, przeżyli i pozostali wolni od ciągłej wentylacji (tzn. nie wymagali stosowania wspomagania oddychania przez ≥16 godzin dziennie). [redacted]

Badanie STR1VE-US było otwartym badaniem III fazy, w którym podawano pojedynczą dawkę ON-A u niemowląt chorych na SMA typu 1 z jedną lub dwiema kopiami SMN2. W porównaniu z obserwacjami z badania *Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network* (PNCR), w badaniu STR1VE-US onasemnogen abeparwowek wykazał statystycznie istotną korzyść w dwóch równorzędnych pierwszorzędowych punktach końcowych (przeżycie bez stałej wentylacji w 14. miesiącu życia i samodzielne siedzenie w 18. miesiącu życia), oraz w dwóch drugorzędowych punktach końcowych (zdolność do prawidłowego rozwoju w 18. miesiącu życia i niezależność od wspomagania wentylacji w 18. miesiącu życia) u pacjentów z SMA typu 1 z dwiema kopiami SMN2.

Badanie STR1VE-EU było otwartym badaniem III fazy, z jedną grupą i pojedynczą dawką ON-A u niemowląt chorych na SMA typu 1 z jedną lub dwiema kopiami SMN2. W porównaniu z obserwacjami z badania *Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network* (PNCR), w badaniu STR1VE-EU onasemnogen abeparwowek wykazał znaczącą korzyść w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (siedzenie bez wsparcia przez co najmniej 10 sekund do 18 miesiąca życia, zgodnie z oceną WHO Motor Development Milestones; $p<0.001$), i drugorzędowego punktu końcowego (przeżycie i brak stałej wentylacji w 14 miesiącu życia; $p<0,0001$) u pacjentów z SMA typu 1 z dwiema kopiami SMN2.

W badaniu START obserwowano pacjentów do 24. miesiąca po rozpoczęciu terapii (około 30. miesiąca życia), natomiast w badaniu STR1VE tylko do 18. miesiąca życia. W związku z tym, że 18 miesięcy to okres relatywnie krótki, może wpływać to na niedoszacowanie potencjalnej efektywności ON-A ze względu na młody wiek pacjentów (nie wszystkie zdrowe dzieci potrafią chodzić samodzielnie w wieku 18 miesięcy). W badaniu STRIVE-US odnotowano również osiągnięcie innych etapów rozwoju motoryki dużej – siedzenie z pomocą oraz chodzenie z pomocą, każdy z nich odnotowany u dodatkowego 1 pacjenta.

Autorzy modelu globalnego założyli konserwatywnie przesunięcie o cykl obserwowanych danych z badań klinicznych. Osiągnięcie kamienia milowego jest modelowane jako występujące w późniejszym wieku, niż zaobserwowano w badaniach (przykładowo, jeżeli dany kamień milowy osiągnięty został w 9 miesiącu życia, w modelu zakładane jest jego osiągnięcie w 3. cyklu, a zatem między 12. a 18. miesiącem życia). W wyniku przesunięcia o cykl horyzont czasowy osiągania kamieni milowych zwiększył się do 6 cykli (tzn. do 36 miesiąca

życia). W niniejszej analizie zgodnie z autorami modelu globalnego w ramach analizy uwzględniono przesunięcie o cykl obserwowanych danych z badań.

W poniższych tabelach przedstawiono dane dotyczące osiągania kamieni milowych zaobserwowanych w badaniach START i STR1VE oraz po uwzględnieniu przesunięcia danych o cykl (Tabela 8, Tabela 9).

Tabela 8. Kamienie milowe – badanie START, obserwowane w badaniu i po przesunięciu o cykl (rozkład pacjentów)

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	Nie siedzi		Siedzi bez pomocy*		Chodzi bez pomocy	
		n	%	n	%	n	%
Obserwowane w badaniu							
1	6	12	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
2	12	10	83,3%	2	16,67%	0	0,0%
3	18	7	58,3%	5	41,67%	0	0,0%
4	24	4	25,0%	6	50,00%	2	16,7%
5	30	3	25,0%	7	58,33%	2	16,7%
6	36	-	-	-	-	-	-
Przesunięte o cykl							
1	6	12	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
2	12	12	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
3	18	10	83,3%	2	16,67%	0	0,0%
4	24	7	58,3%	5	41,67%	0	0,0%
5	30	4	25,0%	6	50,00%	2	16,7%
6	36	3	25,0%	7	58,33%	2	16,7%

* co najmniej 30 sekund, przyjęto definicje WHO dla osiągnięcia kamieni milowych w zakresie siedzenia

Tabela 9. Kamienie milowe – badanie STR1VE-US, obserwowane w badaniu i po przesunięciu o cykl (rozkład pacjentów)

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	Nie siedzi		Siedzi bez pomocy*		Chodzi bez pomocy	
		n	%	n	%	n	%
Obserwowane w badaniu							
1	6	22	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
2^	12	14	70,0%	6	30,0%	0	0,0%
3	18	7	35,0%	12	60,0%	1	5,0%
4	24	6	30,0%	13	65,0%	1	5,0%
5	30	6	30,0%	13	65,0%	1	5,0%
6	36	-	-	-	-	-	-
Przesunięte o cykl							
1	6	22	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
2^	12	20	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
3	18	14	70,0%	6	30,0%	0	0,0%
4	24	7	35,0%	12	60,0%	1	5,0%
5	30	6	30,0%	13	65,0%	1	5,0%
6	36	6	30,0%	13	65,0%	1	5,0%

* co najmniej 30 sekund, przyjęto definicje WHO dla osiągnięcia kamieni milowych w zakresie siedzenia; ^Od cyklu 2 dane dla 20 pacjentów, ze względu na fakt, że u 2 z 22 między 6. a 12. mies. wystąpił zgon lub PAV

Tabela 10. Kamienie milowe – badanie STR1VE-EU, obserwowane w badaniu i po przesunięciu o cykl (rozkład pacjentów)

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	Nie siedzi		Siedzi bez pomocy*		Chodzi bez pomocy	
		n	%	n	%	n	%
Obserwowane w badaniu							
1	6	33	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
2^	12	26	81,3%	6	18,8%	0	0,0%
3	18	21	65,6%	10	31,3%	1	3,1%
4	24	15	46,9%	16	50,0%	1	3,1%
5	30	10	31,3%	21	65,6%	1	3,1%
6	36	-	-	-	-	-	-
Przesunięte o cykl							
1	6	33	100,0%	0	0,0%	0	0,0%

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	Nie siedzi		Siedzi bez pomocy*		Chodzi bez pomocy	
		n	%	n	%	n	%
2^	12	32	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
3	18	26	81,3%	6	18,8%	0	0,0%
4	24	21	65,6%	10	31,3%	1	3,1%
5	30	15	46,9%	16	50,0%	1	3,1%
6	36	10	31,3%	21	65,6%	1	3,1%

* co najmniej 30 sekund, przyjęto definicje WHO dla osiągnięcia kamieni milowych w zakresie siedzenia; ^Od cyklu 2 dane dla 32 pacjentów, ze względu na fakt, że u 1 z 33 między 6. a 12. mies. wystąpił zgon lub PAV

Dla cykli 7-8 uwzględniono dodatkowe kamienie milowe po zakończeniu badania STR1VE-US i STR1VE-EU.

Tabela 11. Dodatkowe kamienie milowe po zakończeniu badania STR1VE-US i STR1VE-EU (rozkład pacjentów)

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	Nie siedzi		Siedzi bez pomocy		Chodzi bez pomocy	
		n	%	n	%	n	%
STR1VE-US							
7	48	6	30,0%	13	65,0%	1	5,0%
8	60	4	20,0%	15	75,0%	1	5,0%
STR1VE-EU1							
7	48	9	28,1%	22	68,8%	1	3,1%
8	60	9	28,1%	21	65,6%	2	6,3%

W tabeli poniżej przedstawiono dane o efektywności uwzględnione w niniejszej analizie (oszacowane poprzez zsumowanie liczby pacjentów osiągających kamień milowy w tym samym cyklu z każdego badania) (Tabela 12).

Tabela 12. Kamienie milowe – połączone badania (START, STR1VE-US, STR1VE-EU) (rozkład pacjentów)

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	Nie siedzi		Siedzi bez pomocy		Chodzi bez pomocy	
		n	%	n	%	n	%
Obserwowane w badaniu							
1	6	67	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
2	12	50	78,1%	14	21,9%	0	0,0%
3	18	35	54,7%	27	42,2%	2	3,1%
4	24	25	39,1%	35	54,7%	4	6,3%
5	30	19	29,7%	41	64,1%	4	6,3%
6	36	-	-	-	-	-	-
Przesunięte o cykl							
1	6	67	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
2	12	64	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
3	18	50	78,1%	14	21,9%	0	0,0%
4	24	35	54,7%	27	42,2%	2	3,1%
5	30	25	39,1%	35	54,7%	4	6,3%
6	36	19	29,7%	41	64,1%	4	6,3%
7	48	18	28,1%	42	65,6%	4	6,3%
8	60	16	25,0%	43	67,2%	5	7,8%

Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia oparto na odsetku pacjentów, u których oszacowano osiągnięcie poszczególnych kamieni milowych. Prawdopodobieństwo przejścia do wyższego stanu zdrowia (ze stanu D do stanu C lub ze stanu C do stanu B) obliczono na podstawie liczby pacjentów, którzy osiągnęli kamienie milowe przed rozpoczęciem każdego cyklu, jako licznika i liczby pacjentów w niższym stanie w poprzednim cyklu, jako mianownika. Tym samym uzyskano prawdopodobieństwa przejść dla cykli 1-8.

Ponadto przyjęto, analogicznie jak w modelu globalnym, że dzieci, które osiągnęły kamień milowy *chodzi bez pomocy* (stan B) podczas badania START, STR1VE-US i STR1VE-EU przed ukończeniem 2. roku życia, przechodzą do stanu A w wieku 5 lat (czyli w 9 cyklu).

Poniżej (Tabela 13) przedstawiono wartości prawdopodobieństw przejść przyjęte w obliczeniach.

Tabela 13. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami dla pacjentów bez PAV / zgonu – ON-A, populacja objawowa – analiza podstawowa

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	D do C	C do B	B do A
Analiza podstawowa Bezpośrednie wyniki START/STR1VE oraz dodatkowe kamienie milowe po zakończeniu badania STR1VE-US i STR1VE-EU				
1	6	0,0%	0,0%	0,0%
2	12	0,0%	0,0%	0,0%
3	18	21,9%	0,0%	0,0%
4	24	30,0%	14,3%	0,0%
5	30	28,6%	7,4%	0,0%
6	36	24,0%	0,0%	0,0%
7	48	5,3%	0,0%	0,0%
8	60	11,1%	2,4%	0,0%
9	72	0,0%	0,0%	0,0%

Począwszy od cyklu 9. nie ma możliwości osiągnięcia dalszych kamieni milowych rozwoju.

- **NUS**

Dane dotyczące efektywności NUS w postaci osiągniętych kamieni milowych określono w oparciu o wyniki badań ENDEAR i SHINE (długoterminowa kontynuacja badania ENDEAR) opisanych w analizie klinicznej. Poniżej (Tabela 14) przedstawiono wyniki badań wraz z wyznaczonymi odsetkami pacjentów osiągającymi poszczególne kamienie milowe.

Jako że dane dla 60 miesiąca nie były dostępne, przeprowadzono obliczenia uzupełniające przy uwzględnieniu danych z miesięcy sąsiadujących. W przypadku braku danych (miesiąc 60) zastosowano podejście LOCF (ang. *last-observation carried forward),* zakładając takie same efekty, jak w ostatnim miesiącu obserwacji. Szczegółowe dane z badań ENDEAR/SHINE, na podstawie których obliczono poniższe prawdopodobieństwa znajdują się w pliku obliczeniowym w arkuszu *'Nsn_Milestones'*.

Tabela 14. Kamienie milowe – badania ENDEAR/SHINE (rozkład pacjentów)

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	Nie siedzi	Siedzi bez pomocy	Chodzi bez pomocy
1	6	100%	0%	0%
2	12	95%	5%	0%
3	18	84%	16%	0%
4	24	77%	23%	0%
5	30	44%	56%	0%
6	36	32%	68%	0%
7	48	5%	92%	3%
8	60	5%	92%	3%

Dane dotyczące osiągania poszczególnych kamieni milowych zostały przekształcone do prawdopodobieństw przejść w kolejnych cyklach modelu. Również w przypadku NUS, analogicznie jak dla ON-A, zastosowano przesunięcie danych o jeden cykl w modelu. Poniżej przedstawiono wyznaczone prawdopodobieństwa przejść w modelu.

Tabela 15. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami dla pacjentów bez PAV / zgonu – NUS, populacja objawowa

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	D do C	C do B	B do A
1	6	0%	0%	0%
2	12	0%	0%	0%
3	18	5%	0%	0%
4	24	11%	0%	0%
5	30	9%	0%	0%
6	36	43%	0%	0%
7	48	27%	0%	0%
8	60	83%	4%	0%

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	D do C	C do B	B do A
9	72	0%	0%	0%[a]

a) żaden z pacjentów nie osiągnął kamienia milowego 'chodzi bez pomocy' do 24 miesiąca od podania pierwszej dawki leku

Począwszy od cyklu 10. nie ma możliwości osiągnięcia dalszych kamieni milowych rozwoju.

- **RYS**

Dane dotyczące efektywności RYS w postaci osiągniętych kamieni milowych określono w oparciu o wyniki badań FIREFISH Część 1 (N=17) oraz FIREFISH Część 2 (N=41), łącznie (N=58), opisanych w analizie klinicznej. Poniżej (Tabela 16) przedstawiono wyniki badań wraz z wyznaczonymi odsetkami pacjentów osiągającymi poszczególne kamienie milowe. Szczegółowe dane z badań FIREFISH, na podstawie których obliczono poniższe prawdopodobieństwa znajdują się w pliku obliczeniowym w arkuszu *'Ris_Milestones'*.

Tabela 16. Kamienie milowe – badania FIREFISH (rozkład pacjentów)

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	Nie siedzi	Siedzi bez pomocy	Chodzi bez pomocy	Zgon lub PAV
1	6	58	0	0	0
2	12	58	0	0	0
3	18	58	0	0	0
4	24	32	19	0	7
5	30	32	19	0	7
6	36	27	22	0	9

Dane dotyczące osiągania poszczególnych kamieni milowych zostały przekształcone do prawdopodobieństw przejść w kolejnych cyklach modelu. Również w przypadku RYS, analogicznie jak dla ON-A i NUS, zastosowano przesunięcie danych o jeden cykl w modelu. Poniżej przedstawiono wyznaczone prawdopodobieństwa przejść w modelu.

Tabela 17. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami dla pacjentów bez PAV / zgonu – RYS, populacja objawowa

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	D do C	C do B	B do A
1	6	0,0%	0,0%	0
2	12	0,0%	0,0%	0
3	18	0,0%	0,0%	0
4	24	37,3%	0,0%	0
5	30	0,0%	0,0%	0
6	36	12,2%	0,0%	0

1.5.2.2. Śmiertelność / konieczność zastosowania PAV

- **ON-A**

Oprócz określenia prawdopodobieństwa osiągnięcia poszczególnych etapów rozwoju motoryki dużej, w analizie niezbędne jest również określenie odsetka pacjentów bez zdarzenia, gdzie jako zdarzenie definiowany jest zgon lub konieczność zastosowania PAV – tylko pacjenci bez zdarzenia osiągają poszczególne etapu rozwoju. Dane dotyczące przeżycia wolnego od zdarzenia zaczerpnięto z badań START, STR1VE-US i STR1VE-EU, analogicznie jak dla osiągania kamieni milowych rozwoju motorycznego. Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w obliczeniach.

Tabela 18. Prawdopodobieństwo zgonu / PAV – badania START/STR1VE-US/ STR1VE-EU

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	Zgon (przejście z D do zgon)		PAV (przejście z D do E)	
		n	%	n	%
Obserwowane w badaniu					
1	6	3	4,5%	3	4,5%
2	12	0	0,0%	0	0,0%
3	18	0	0,0%	0	0,0%
4	24	0	0,0%	0	0,0%

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	Zgon (przejście z D do zgon)		PAV (przejście z D do E)	
		n	%	n	%
5	30	0	0,0%	0	0,0%
6	36	0	0,0%	0	0,0%
7	48	0	0,0%	0	0,0%
8	60	0	0,0%	0	0,0%
Przesunięte o cykl					
1	6	0	0,0%	0	0,0%
2	12	3	4,5%	3	4,5%
3	18	0	0,0%	0	0,0%
4	24	0	0,0%	0	0,0%
5	30	0	0,0%	0	0,0%
6	36	0	0,0%	0	0,0%
7	48	0	0,0%	0	0,0%
8	60	0	0,0%	0	0,0%

Począwszy od cyklu 9. prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu / PAV modelowane jest wg krzywych przeżycia dla naturalnego przebiegu choroby (rozdz. 1.5.2.4).

- **NUS**

Do określenia prawdopodobieństwa zgonu / PAV dla NUS również posłużono się danymi z badań ENDEAR/SHINE. Odpowiednie dane sczytano z dostępnych krzywych dotyczących przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS, ang. *event-free survival*). Dostępne krzywe dostarczają danych do ok. 36 miesiąca od podania pierwszej dawki leku. Po tym czasie, na podstawie informacji z publikacji do badań, z wykorzystaniem podejścia LOCF, dokonano przedłużenia krzywych do 60 miesiąca życia, czyli do końca 8. cyklu w modelu. W tabeli poniżej przedstawiono dane uwzględnione w obliczeniach. Szczegóły przedstawiono w modelu (arkusz *'Nsn_ENDEAR_SHINE'*).

Tabela 19. Prawdopodobieństwo zgonu / PAV – badania ENDEAR/SHINE – NUS, populacja objawowa

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	Dane z badań		Prawdopodobieństwa przejść ze stanu D	
		OS	EFS	Zgon (przejście do zgon)	PAV (przejście do E)
1	6	98,3%	98,3%	1,70%	0,00%
2	12	83,4%	69,3%	15,16%	14,34%
3	18	81,6%	55,9%	2,16%	17,18%
4	24	77,5%	48,2%	5,02%	8,75%
5	30	77,5%	48,2%	0,00%	0,00%
6	36	77,5%	48,2%	0,00%	0,00%
7	48	77,5%	48,2%	0,00%	0,00%
8	60	77,5%	48,2%	0,00%	0,00%

OS – przeżycie całkowite, EFS – przeżycie wolne od zdarzenia

Począwszy od cyklu 9. prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu / PAV modelowane jest wg krzywych przeżycia dla naturalnego przebiegu choroby (rozdz. 1.5.2.4).

- **RYS**

Do określenia prawdopodobieństwa zgonu / PAV dla RYS również posłużono się danymi z badań FIREFISH. Odpowiednie dane sczytano z dostępnych krzywych dotyczących przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS, ang. *event-free survival*). Dostępne krzywe dostarczają danych do ok. 30 miesiąca od podania pierwszej dawki leku. W tabeli poniżej przedstawiono dane uwzględnione w obliczeniach. Szczegóły przedstawiono w modelu (arkusz *'Ris_Survival'*).

Tabela 20. Prawdopodobieństwo zgonu / PAV – badania FIREFISH – RYS, populacja objawowa

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	Dane z badań		Prawdopodobieństwa przejść ze stanu D	
		OS	EFS	Zgon (przejście do zgon)	PAV (przejście do E)
1	6	100,0%	100,0%	0,0%	0,0%
2	12	94,8%	91,4%	5,2%	3,4%

Cykl	Wiek na koniec cyklu (m-c)	Dane z badań		Prawdopodobieństwa przejść ze stanu D	
		OS	EFS	Zgon (przejście do zgon)	PAV (przejście do E)
3	18	93,1%	87,9%	1,8%	2,0%
4	24	87,3%	82,4%	6,3%	0,0%
5	30	87,3%	82,4%	0,0%	0,0%

OS – przeżycie całkowite, EFS – przeżycie wolne od zdarzenia

Począwszy od cyklu 6. prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu / PAV modelowane jest wg krzywych przeżycia dla naturalnego przebiegu choroby (rozdz. 1.5.2.4)

1.5.2.3. Przerwanie terapii

Ponieważ ON-A jest leczeniem jednorazowym, przerywanie terapii może dotyczyć wyłącznie NUS lub RYS. W przypadku uwzględnienia przerwania terapii, następuje stopniowe pogarszanie się stanu zdrowia oraz utrata osiągniętych kamieni milowych, która wyraża się poprzez „cofanie się" pacjentów do wcześniejszych stanów zdrowia, aż do osiągnięcia możliwe najniższego stanu zdrowia, odpowiadającemu danemu typowi SMA (o ile wcześniej nie nastąpi zgon).

Przerywanie terapii, NUS

Zgodnie z przyjętym przez autorów oryginalnego modelu, przerwanie leczenia następuje po wystąpieniu konieczności PAV (przejście do stanu E), przy czym przerwanie terapii następuje dopiero w drugim cyklu przebywania pacjenta w tym stanie (podejście to można uzasadnić tym, że w momencie konieczności wentylacji pacjenta nie wiadomo czy będzie ona trwała). Ponadto, w stanach zdrowia D i C przyjęto, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia wynosi 3% rocznie (na podstawie analizy danych z badania ENDEAR oraz danych rzeczywistej praktyki klinicznej w UK). Roczne ryzyko przerwania terapii uwzględnia przerwanie leczenia z powodu preferencji pacjenta/opiekuna (np. decyzja o uniknięciu dalszej hospitalizacji), niemożności podawania NUS dokanałowo z powodu operacji zespolenia kręgosłupa lub pogorszenia funkcji motorycznych. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia (3%) określono na podstawie badania ENDEAR (odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie o 4 punkty w badaniu CHOP-INTEND) oraz zgłoszonych przerwań terapii (n=3/95 pacjentów, którzy wycofali się z leczenia) z badania nusinersen UK/Ireland EAP.

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych założeń dotyczących przerywania terapii NUS:

- brak przerywania leczenia w stanach zdrowia D i C (oraz w stanie B),
- 3% prawdopodobieństwo przerywania leczenia w stanie B / rok (tak jak w stanach D i C).

Pozwala to na zbadanie możliwie maksymalnego wpływu na wyniki analizy zmiany założeń dotyczących przerywania leczenia NUS.

Zgodnie z założeniem oryginalnego modelu, w przypadku przerwania terapii NUS w stanach C lub B (żaden objawowy chory nie osiąga stanu A) następuje utrata uzyskanego efektu zdrowotnego, wyrażająca się poprzez utratę uzyskanych wcześniej umiejętności ruchowych oraz „cofanie się" do wcześniejszych stanów zdrowia. Autorzy oryginalnego modelu przyjęli, że prawdopodobieństwo utraty efektu zdrowotnego wynosi 90% rocznie (po przeliczeniu dla pierwszych sześciu cykli 68,4% półrocznie). Tym samym z takim prawdopodobieństwem chorzy którzy przerwali leczenie w każdym cyklu „cofają się" o jeden stan zdrowia (o ile nie nastąpi zgon wg naturalnego przebiegu choroby, rozdz. 1.5.2.4), aż do stanu E. W przypadku przerwania leczenia w stanie D, z takim samym prawdopodobieństwem następuje przejście do stanu E.

Przerywanie terapii, RYS

Zastosowano analogiczne założenia dotyczące przerwania terapii RYS jak dla terapii NUS.

1.5.2.4. Krzywe przeżycia

W niniejszym rozdziale omówiono źródła danych, które posłużyły do określenia prawdopodobieństw zgonu dla poszczególnych stanów zdrowia określonych w modelu ekonomicznym oraz prawdopodobieństw przejść ze stanu D do stanu E. Przedstawiono założenia przyjęte w obliczeniach i sposób implementacji danych źródłowych.

W analizie ekonomicznej nie modyfikowano źródeł danych oraz założeń autorów globalnego modelu ekonomicznego, z wyjątkiem danych dotyczących populacji ogólnej, które zastąpiono danymi właściwymi dla populacji ogólnej Polski.

Prawdopodobieństwa zgonu w kolejnych cyklach modelu oraz przejścia do stanu E (ciągła wentylacja mechaniczna) określono na podstawie krzywych przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz krzywych przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*).

Przeżycie oszacowano bazując na danych obserwacyjnych oraz ekstrapolacji krzywych przeżycia z badań klinicznych i badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby. Ekstrapolacji krzywych przeżycia poza horyzont czasowy badań źródłowych dokonano w oparciu o następujące modele: wykładniczy, Weibulla, lognormalny, log-logistyczny, uogólniony gamma oraz Gompertza. Przy wyborze najlepiej dopasowanego modelu kierowano się kryterium informacyjnym Akaike (AIC, ang. *Akaike information criterion*) oraz bayesowskim kryterium informacyjnym (BIC, ang. *Bayesian information criterion*), jak również oceną wizualną dopasowania krzywej. Wyjątek od tej reguły stanowi wybór krzywych przeżycia w stanie D, który dokonano na podstawie preferowanej opcji wskazanej w okresowym raporcie ERG *Edwards 2020* [27]. W celu uniknięcia długich ogonów modelowanych krzywych prowadzących do nieprawdopodobnego klinicznie wydłużenia przeżycia, krzywe zostały zakończone w punktach czasowych określonych na podstawie obserwowanej oczekiwanej długości życia, opinii ekspertów lub wartości preferowanej przez ERG (*Edwards 2020* [27]). Począwszy od punktu obcięcia krzywych przyjęto wartość zerową.

- **Stan E (stała wentylacja mechaniczna, PAV)**

Krzywą przeżycia pacjentów w stanie E określono na podstawie publikacji *Gregoretti 2013* [38], dotyczącej retrospektywnego badania obserwacyjnego na grupie pacjentów z SMA typu 1 przeprowadzonego we Włoszech. W kohorcie analizowanej w badaniu wyróżniono podgrupę pacjentów otrzymujących inwazyjną wentylację mechaniczną (42 osoby) oraz podgrupę pacjentów przewlekle wentylowanych mechanicznie metodą nieinwazyjną (31 osób).

Funkcja parametryczna dopasowana do obserwowanych danych jest stosowana dla całego horyzontu czasowego modelu, nawet podczas obserwowanego okresu badania obserwacyjnego. Podejście to ma na celu uniknięcie nadmiernego dopasowania modelu do badanej populacji obserwowanej w badaniu *Gregoretti 2013* [38] oraz zapewnienie, że prawdopodobieństwa przejścia pozostają względnie stałe w czasie.

Do krzywych opublikowanych w doniesieniu *Gregoretti 2013* [38] dopasowano modele parametryczne.

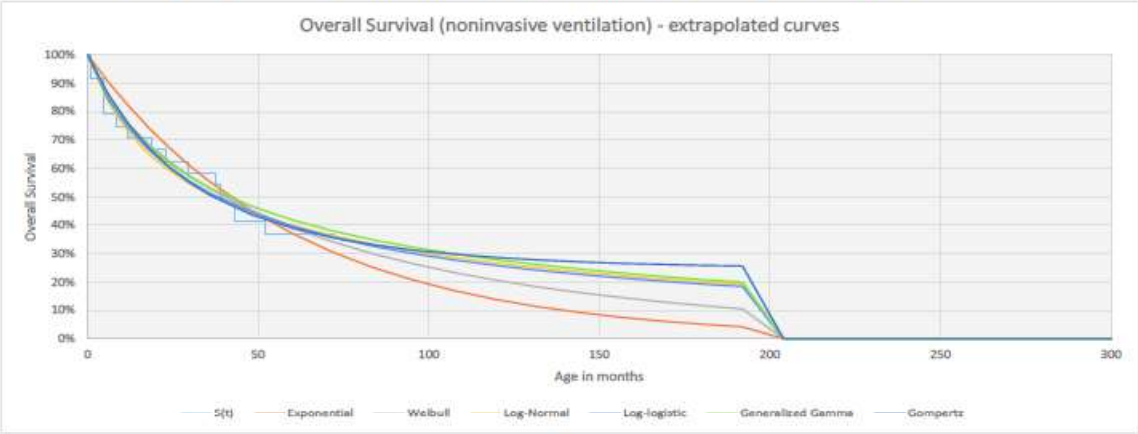
W przypadku krzywej dotyczącej przeżycia w grupie pacjentów wentylowanych metodą nieinwazyjną najlepiej dopasowanymi krzywymi były: wykładnicza (w oparciu o kryterium BIC) oraz lognormalna (w oparciu o kryterium AIC) (por. Tabela 21). Do obliczeń wybrano krzywą wykładniczą zgodnie z sugestią zawartą w okresowym raporcie ERG *Edwards 2020* [27]. Przyjęto przy tym, że maksymalne przeżycie pacjentów wynosi 16 lat, zatem po tym czasie krzywa została obcięta. Dopasowane modele parametryczne przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 1).

Tabela 21. Ocena modeli parametrycznych dopasowanych do krzywej OS dla stanu E – wentylacja nieinwazyjna

Model parametryczny	AIC	BIC
Wykładniczy	155,09	***156,27***
Weibulla	155,40	157,76
Lognormalny	***154,97***	157,33

Model parametryczny	AIC	BIC
Log-logistyczny	155,25	157,61
Uogólniony gamma	156,96	160,49
Gompertza	155,44	157,80

Wykres 1. Krzywa OS dla stanu E – wentylacja nieinwazyjna – dopasowane modele parametryczne

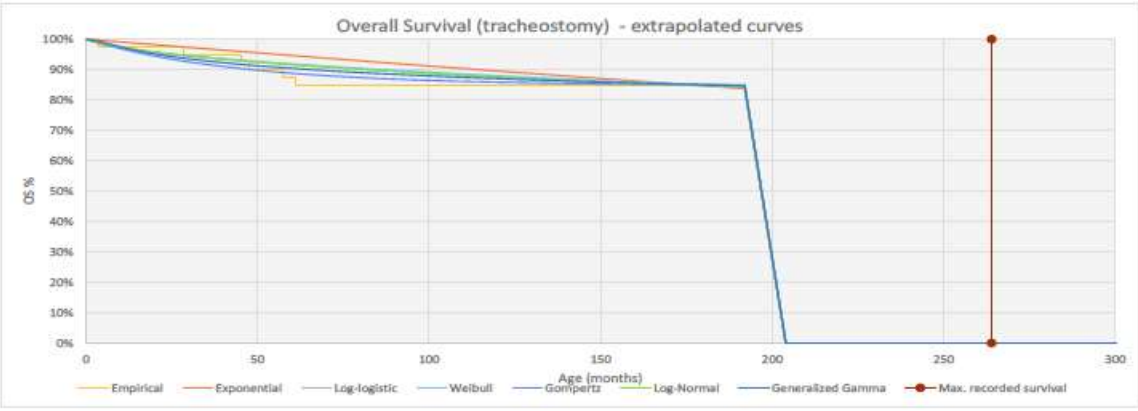


Spośród modeli parametrycznych dopasowanych do krzywej przeżycia całkowitego w grupie pacjentów wentylowanych inwazyjnie, matematycznie najlepiej dopasowanym modelem był model Gompertza (Tabela 22). Dopasowane modele parametryczne zestawiono na wykresie poniżej (Wykres 2). Podobnie jak w przypadku wentylacji nieinwazyjnej przyjęto założenie, że maksymalne przeżycie pacjentów wynosi 16 lat.

Tabela 22. Ocena modeli parametrycznych dopasowanych do krzywej OS dla stanu E – wentylacja inwazyjna

Model parametryczny	AIC	BIC
Wykładniczy	97,83	99,57
Weibulla	97,63	101,10
Lognormalny	96,84	100,31
Log-logistyczny	97,45	100,92
Uogólniony gamma	97,91	103,12
Gompertza	***94,12***	***97,59***

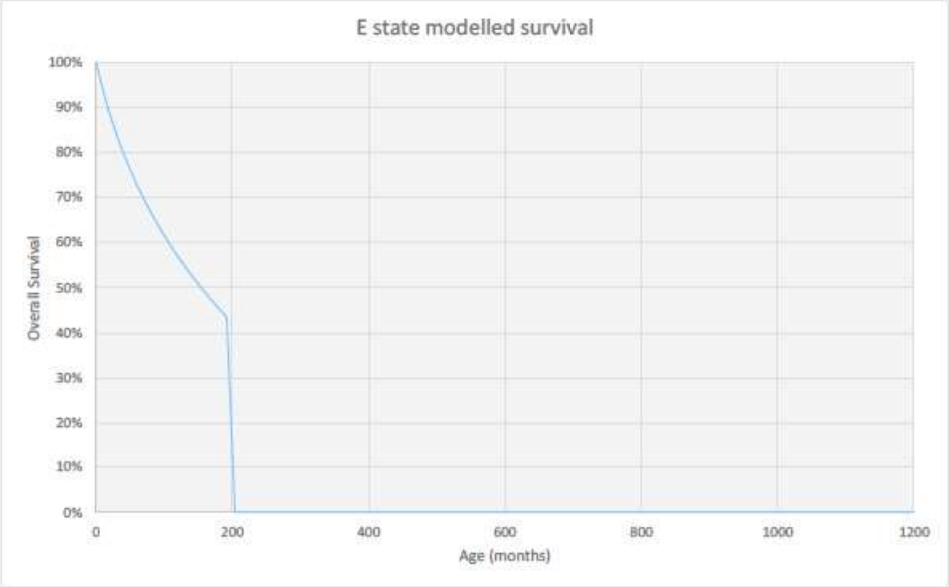
Wykres 2. Krzywa OS dla stanu E – wentylacja nieinwazyjna – dopasowane modele parametryczne



Ze względu na brak danych sugerujących, że leczenie modyfikujące przebieg SMA wpływa na poprawę przeżycia po wystąpieniu niewydolności oddechowej, założono, że wszyscy pacjenci w stanie E mają takie same przeżycie niezależnie od otrzymanej terapii.

Krzywe przeżycia całkowitego dla obu podgrup zważono odsetkami pacjentów otrzymujących obie formy wentylacji mechanicznej (rozdz. 1.5.1). Finalną krzywą przeżycia uwzględnioną w obliczeniach zaprezentowano na wykresie poniżej (Wykres 3).

Wykres 3. Krzywa OS dla stanu E uwzględniona w obliczeniach



W modelach obliczeniowych istnieje możliwość przeprowadzenia obliczeń przy uwzględnieniu alternatywnych rozkładów krzywych przeżycia dla wentylacji inwazyjnej oraz nieinwazyjnej (arkusz *'E_Survival'*).

- **Stan D (brak umiejętności siedzenia)**

W niniejszym rozdziale omówiono sposób kalkulacji prawdopodobieństw przejścia ze stanu D do stanu „Zgon" oraz ze stanu D do stanu E.

Prawdopodobieństwa zgonu wyznaczono w oparciu o krzywe OS. Dane źródłowe pozwalały na określenie krzywej czasu do wystąpienia zdarzenia (EFS), rozumianego jako wystąpienie zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej. Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu D do stanu E obliczono zatem jako różnicę prawdopodobieństwa przejścia określonego na podstawie krzywej OS i prawdopodobieństwa przejścia określonego na podstawie krzywej EFS.

Dla pierwszych cykli modelu, obejmujących okres obserwacji badań klinicznych dla NUS, RYS i ON-A, przyjęto empiryczne wartości z krzywych Kaplana-Meiera dla OS i EFS (dane opisano w rozdziale 1.5.2). W kolejnych cyklach wykorzystano dane z badań obserwacyjnych dotyczących naturalnego przebiegu SMA typu 1. W przypadku braku leczenia, które było komparatorem w oryginalnym modelu, maksymalne przeżycie w stanie D, na podstawie odnalezionych danych i opinii ekspertów określono na 4 lata. Biorąc pod uwagę brak dostępnych danych w długoletnim horyzoncie czasowym o pacjentach stosujących ON-A, NUS lub RYS oraz rokowania pacjentów z SMA 1 przyjęto, że maksymalny czas przeżycia w populacji objawowej wynosi maksymalnie 4 lata plus okres obserwacji w badaniach klinicznych (a zatem 4 lata + 60 miesięcy dla ON-A; 4 lata + 60 miesięcy dla NUS; 4 lata + 30 miesięcy dla RYS).

Autorzy modelu globalnego przeprowadzili przegląd systematyczny publikacji opisujących naturalny przebieg SMA typu 1, w tym całkowite przeżycie i przeżycie wolne od zdarzeń (tj. stałej wentylacji mechanicznej). Do analizy włączono następujące badania:

- badanie NeuroNext, opisane w doniesieniu *Kolb 2017* [49],

- badanie PNCR, opisane w publikacji *De Sanctis 2016* [23],
- grupa kontrolna badania ENDEAR (*sham-controlled*), opisana w badaniu *Finkel 2017* [30],

W scenariuszu podstawowym analizy do oszacowania krzywych OS i EFS wykorzystano dane z badania NeuroNext (dotyczące 16. dzieci z dwiema kopiami genu SMN2). Wspomniane badanie zaprojektowano jako badanie prospektywne, w którym kryteria włączenia były bardzo zbliżone do kryteriów z badań START oraz STR1VE-US, zarówno w zakresie wieku, jak i poziomu funkcjonowania organizmu. Podobnie profil genetyczny pacjentów włączonych do NeuroNext był tożsamy z pacjentami włączonymi do badań klinicznych START i STR1VE. Ponadto NeuroNext stanowił źródło danych służących ocenie EMA dla onasemnogenu abeparwowek, w związku z czym firma AveXis miała dostęp do indywidualnych danych z poziomu pacjenta, które posłużyły do oszacowania krzywych Kaplana-Meiera.

W badaniu NeuroNext zdefiniowano stałą wentylację jako czas do stałej inwazyjnej wentylacji (intubacji), a więc węziej w stosunku do definicji stanu E przyjętej w niniejszej analizie. Z tego względu punkt końcowy badania NeuroNext nie obejmuje pacjentów, którzy wymagają stałej wentylacji nieinwazyjnej, co może wiązać się z niedoszacowaniem liczby pacjentów przechodzących ze stanu D do E. W związku z powyższym w analizie wrażliwości przedstawiono oszacowania oparte na alternatywnych źródłach danych, wyszczególnionych powyżej i opisanych w dalszej części rozdziału.

***NeuroNext – Kolb 2017* [49] – analiza podstawowa**

W scenariuszu podstawowym analizy przeżycie całkowite i przeżycie wolne od zdarzeń określono na podstawie badania NeuroNext przeprowadzonego w USA, opisanego w doniesieniu *Kolb 2017* [42]. W badaniu zaprezentowano dane dotyczące przeżycia całkowitego i trwałej intubacji dotchawiczej 26. niemowląt z chorujących na SMA typu 1. Wśród niemowląt włączonych do badania szesnaścioro miało 2 kopie genu SMN2, pięcioro – 3 kopie SMN2, jedno – 4 kopie SMN2. Liczba kopii genu SMN2 nie została określona w przypadku czterech niemowląt. Dzieci były włączane do badania w latach 2012–2014 i obserwowane przez maksymalnie 24 miesiące. Na podstawie danych 16 pacjentów z 2 kopiami genu SMN2 oszacowano krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS. Szczegóły analizy zamieszczono w modelu ekonomicznym.

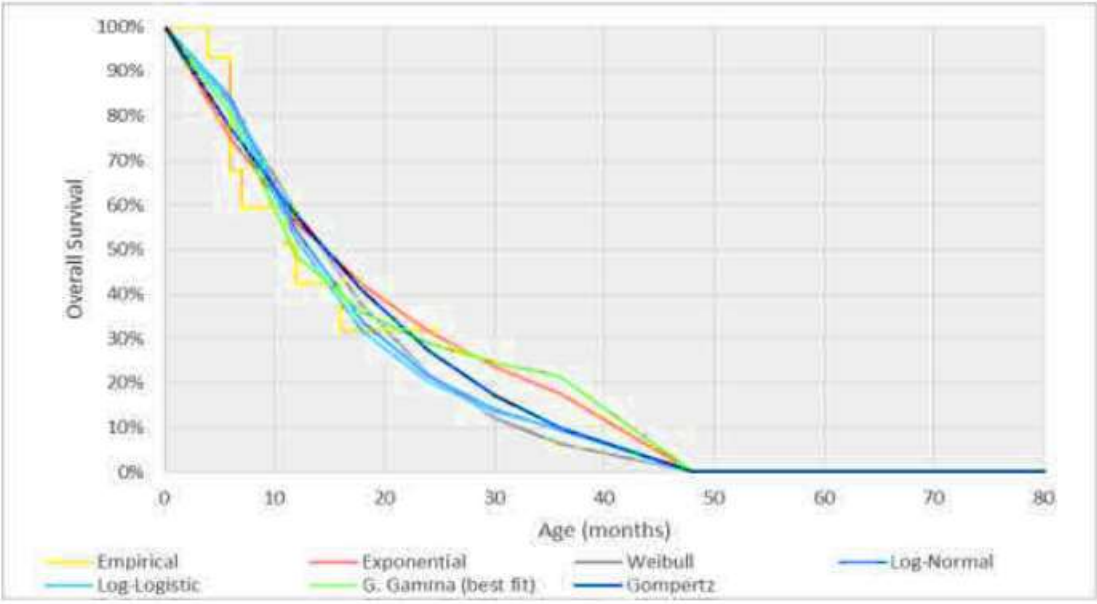
W kolejnym kroku obliczeń do krzywych Kaplana-Meiera dopasowano modele parametryczne w celu ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badań. Najlepiej dopasowanym modelem (zarówno do krzywej OS jak i EFS) według kryteriów AIC i BIC był model uogólniony gamma (Tabela 23).

Tabela 23. Ocena modeli parametrycznych dopasowanych do krzywych OS i EFS dla stanu D (na podstawie NeuroNext)

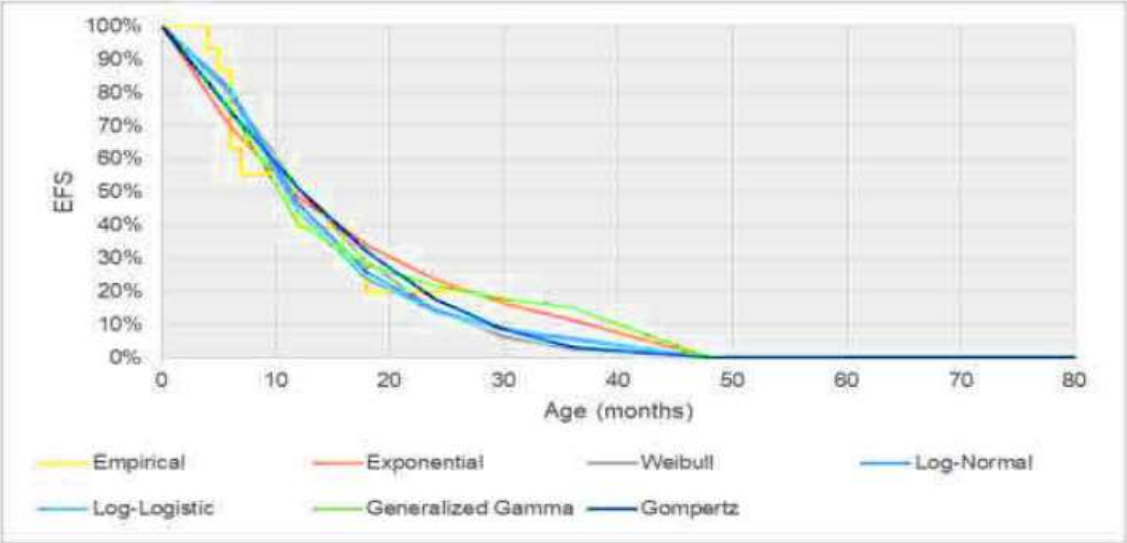
Model parametryczny	OS		EFS	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	66,52	67,29	78,19	78,96
Weibulla	66,76	68,31	77,56	79,11
Lognormalny	64,15	65,69	74,63	76,18
Log-logistyczny	64,84	66,39	75,33	76,87
Uogólniony gamma	*62,62*	*64,94*	*72,93*	*75,25*
Gompertza	68,32	69,87	79,56	81,10

Wizualizację modeli parametrycznych dopasowanych do krzywych OS i EFS przedstawiono na poniższych wykresach (Wykres 4, Wykres 5).

Wykres 4. Krzywa OS dla stanu D (na podstawie NeuroNext) – dopasowane modele parametryczne



Wykres 5. Krzywa EFS dla stanu D (na podstawie NeuroNext) – dopasowane modele parametryczne

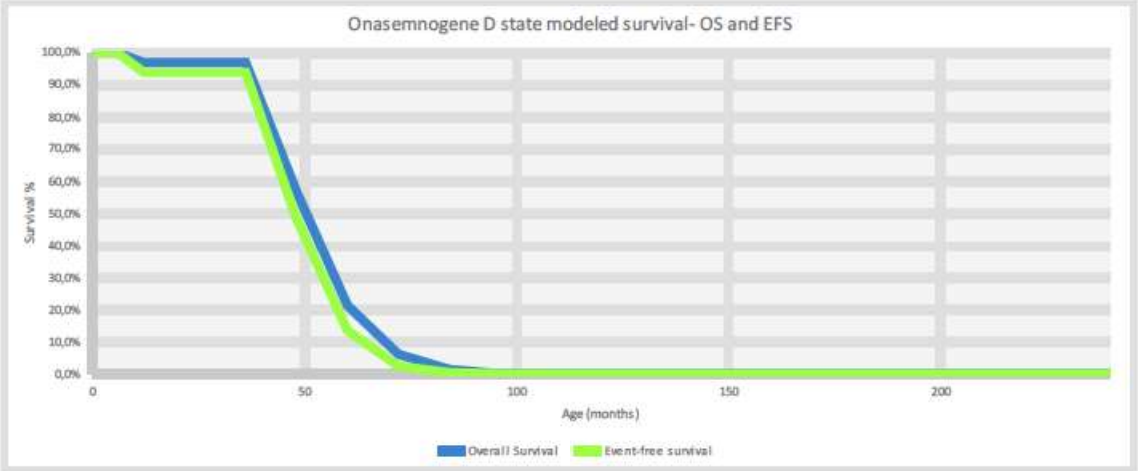


Powyżej opisane krzywe wyznaczają przeżycie pacjentów nieleczonych z SMA typu 1 w stanie D. W okresowym raporcie grupy ERG [27] wskazano, że wybór krzywej OS opartej o rozkład uogólniony gamma wraz z założeniem o maksymalnym przeżyciu wynoszącym 4 lata powoduje spadek przeżycia z wartości około 21% w wieku 36 miesięcy do zera w wieku 48 miesięcy. Zasugerowano zatem wybór innego modelu, który w sposób naturalny będzie zbliżał się do wartości zerowej w ustalonym punkcie odcięcia krzywej. Zgodnie z sugestią grupy ERG, autorzy modelu wybrali do obliczeń krzywą Weibulla w miejsce krzywej uogólnionej gamma. Zastosowano model Weibulla zarówno do krzywej OS, jak i EFS, ze względu na przecinanie się obu krzywych w momencie wyboru różnych rozkładów.

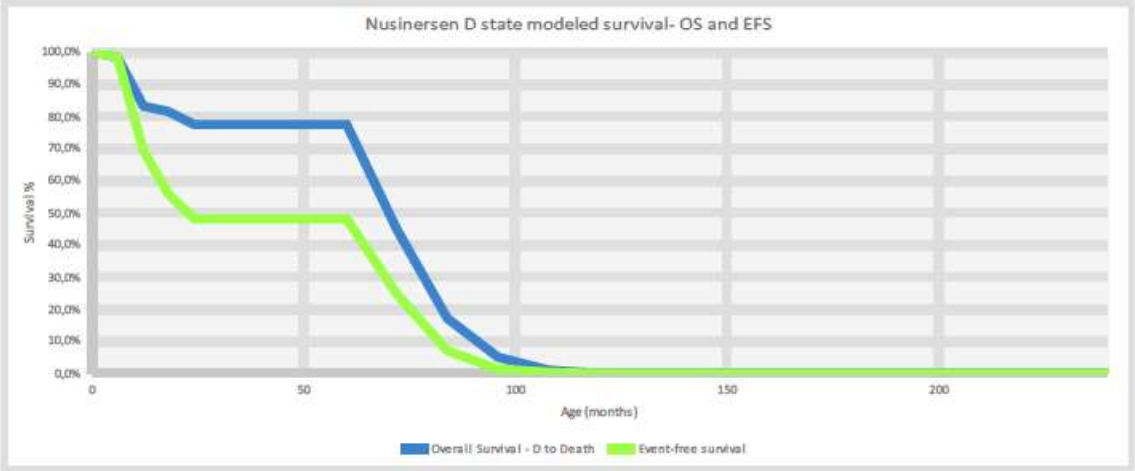
Na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzenia określono długoterminowe prawdopodobieństwo przejścia ze stanu D do stanu Zgon oraz ze stanu D do stanu E.

Finalne krzywe uwzględnione w obliczeniach, przy ujęciu danych krótkoterminowych wynikających z badań klinicznych, zestawiono na poniższych wykresach.

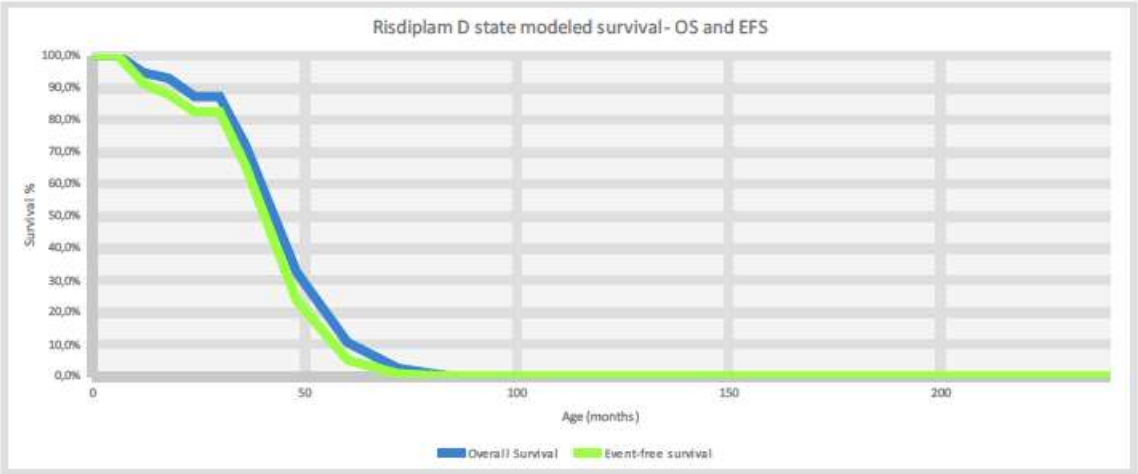
Wykres 6. Krzywe EFS i OS dla stanu D – ON-A, populacja objawowa; analiza podstawowa (NeuroNext, model Weibulla)



Wykres 7. Krzywe EFS i OS dla stanu D – NUS, populacja objawowa; analiza podstawowa (NeuroNext, model Weibulla)



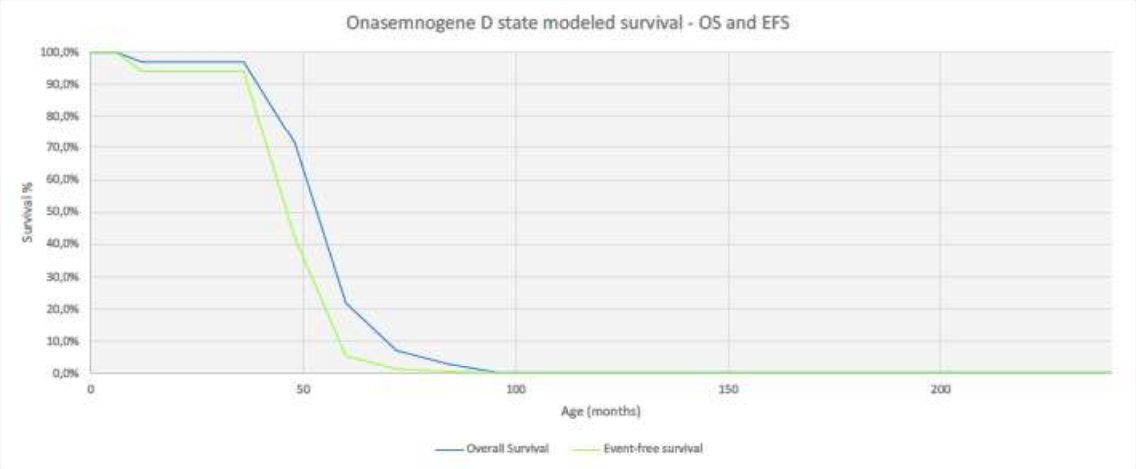
Wykres 8. Krzywe EFS i OS dla stanu D – RYS, populacja objawowa; analiza podstawowa (NeuroNext, model Weibulla)



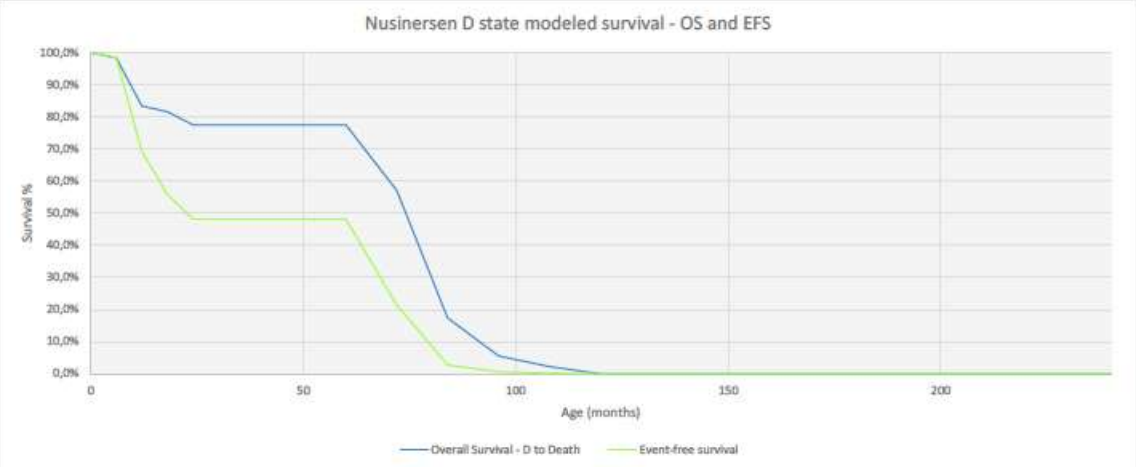
***Badanie PNCR – De Sanctis 2016* [23] (analiza wrażliwości)**

Celem badania opisanego w doniesieniu *De Sanctis 2016* [23] była ocena etapów rozwojowych u niemowląt z SMA typu 1. Badanie to miało charakter retrospektywny, włączono do niego 26 pacjentów z ośrodków na terenie USA oraz Włoch w latach 2010–2014. Okres obserwacji obejmował maksymalnie 24 miesiące. Konieczność stałej wentylacji zdefiniowano jako tracheostomię lub NIV (nie opisano czasu trwania wentylacji nieinwazyjnej). Na podstawie danych dla poszczególnych pacjentów skonstruowano krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń, do których następnie dopasowano modele parametryczne. Najlepszym stopniem dopasowania charakteryzowała się krzywa log-logistyczna i w związku z tym taki rozkład został wybrany w analizie wrażliwości. Dopasowanie poszczególnych rozkładów prawdopodobieństwa dostępne jest w pliku obliczeniowym w zakładce *'D_Survival_BSC'*. Poniżej zaprezentowano końcowe dane zastosowane w obliczeniach dla ON-A, NUS i RYS.

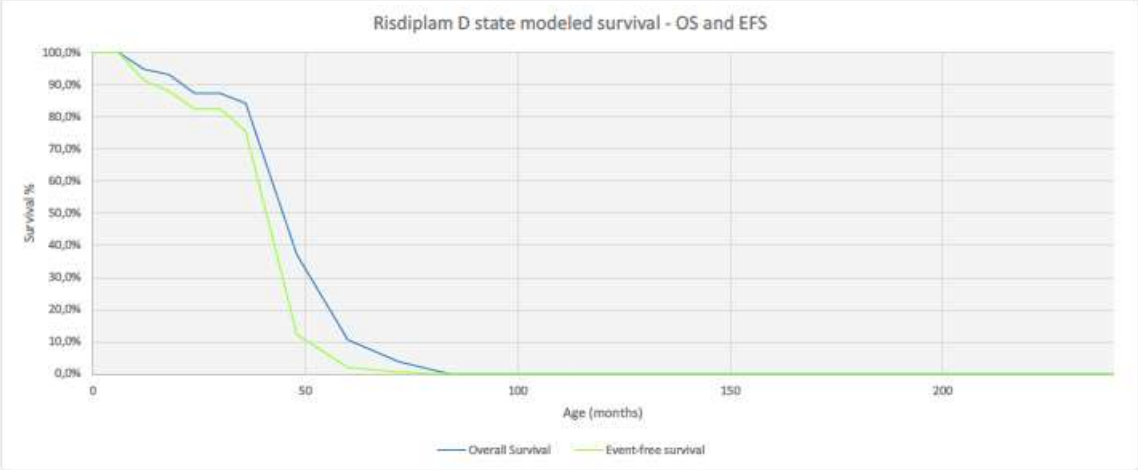
Wykres 9. Krzywe EFS i OS dla stanu D – ON-A, populacja objawowa; analiza wrażliwości (*De Sanctis 2016*, model log-logistyczny)



Wykres 10. Krzywe EFS i OS dla stanu D – NUS, populacja objawowa; analiza wrażliwości (*De Sanctis 2016*, model log-logistyczny)



Wykres 11. Krzywe EFS i OS dla stanu D – RYS, populacja objawowa; analiza wrażliwości (*De Sanctis 2016*, model log-logistyczny)

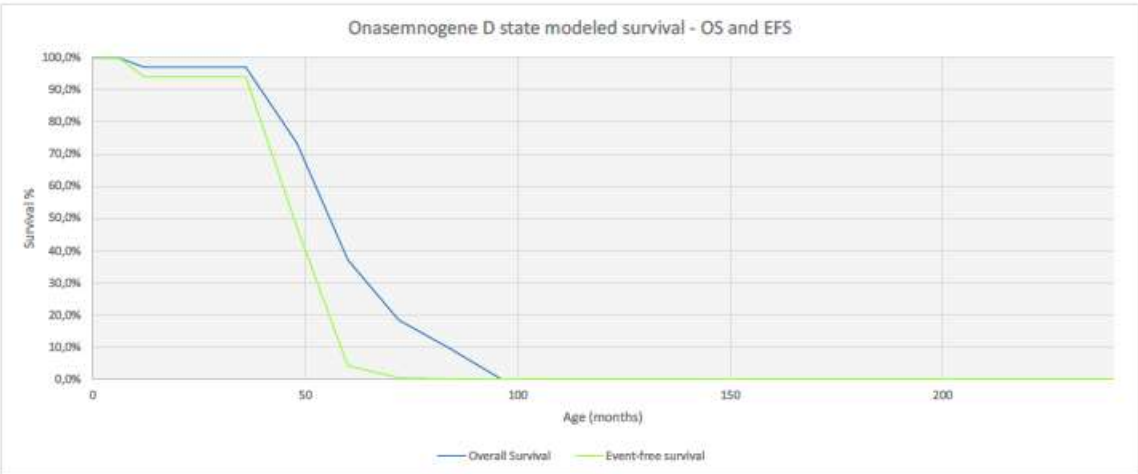


***Grupa kontrolna badania ENDEAR (sham-controlled) – Finkel 2017* [30]**

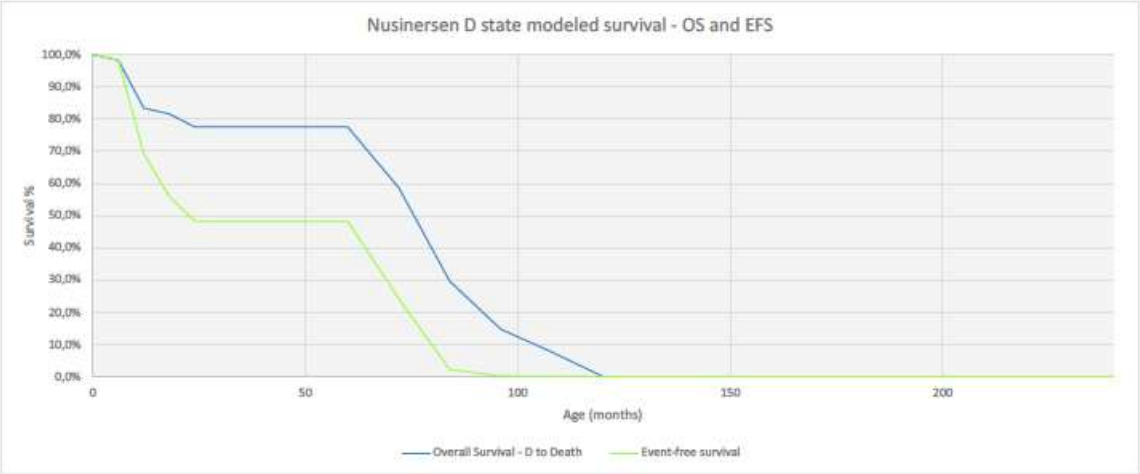
W publikacji *Finkel 2017* [30] opisano wyniki analizy danych dotyczących grupy kontrolnej badania ENDEAR. Obserwacji poddano 41 niemowląt z Niemiec i USA, włączonych do badania w okresie od 2014 do 2015 roku. Czas obserwacji wynosił maksymalnie 394 dni (13 miesięcy). W publikacji prezentowano zarówno krzywą EFS jak i OS. Punkt końcowy związany ze stałą wentylacją zdefiniowano jako tracheostomię lub wspomaganie oddychania przez co najmniej 16 h/dobę powyżej 21 kolejnych dni, przy braku ostrego odwracalnego zdarzenia.

Do krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń dopasowano modele parametryczne. Najlepszym stopniem dopasowania charakteryzowała się krzywa log-normalna i w związku z tym taki rozkład został wybrany w analizie wrażliwości. Dopasowanie poszczególnych rozkładów prawdopodobieństwa dostępne jest w pliku obliczeniowym w zakładce *'D_Survival_BSC'*. Poniżej zaprezentowano finalne dane wykorzystane w obliczeniach dla ON-A i NUS.

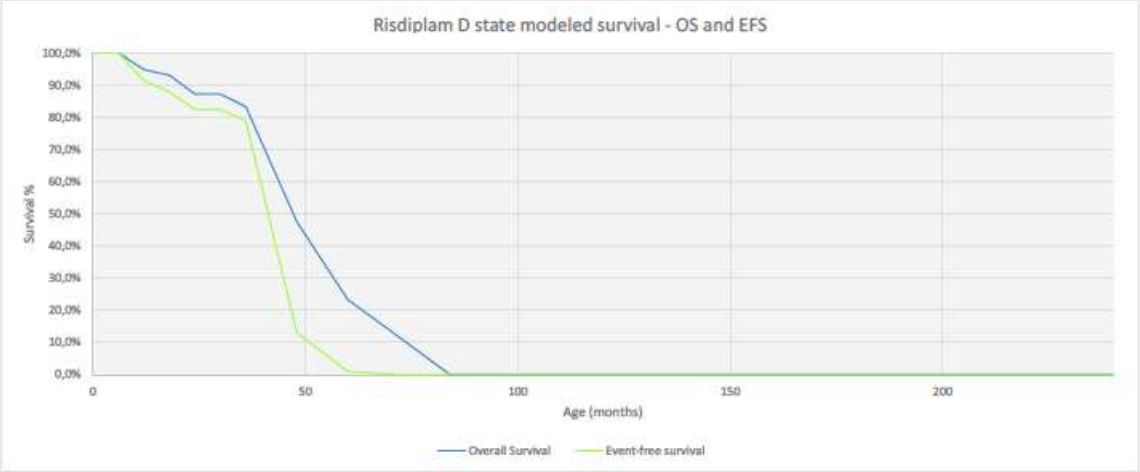
Wykres 12. Krzywe EFS i OS dla stanu D – ON-A, populacja objawowa; analiza wrażliwości (*Finkel 2017*, model lognormalny)



Wykres 13. Krzywe EFS i OS dla stanu D – NUS, populacja objawowa; analiza wrażliwości (*Finkel 2017*, model lognormalny)



Wykres 14. Krzywe EFS i OS dla stanu D – RYS, populacja objawowa; analiza wrażliwości (*Finkel 2017*, model lognormalny)



- **<u>Stan C (umiejętność siadania)</u>**

W wyniku założenia modelu, że osiąganie kolejnych kamieni milowych jest skorelowane z oczekiwaną długością życia, przeżycie całkowite pacjentów w stanie C modelowane jest na podstawie naturalnego przebiegu SMA typu 2. Zidentyfikowano dwie prace opisujące przeżycie pacjentów z SMA typu 2: *Wijngaarde 2020* [87] oraz *Zerres 1997* [101]. W analizie podstawowej wykorzystano publikację *Wijngaarde 2020* [87], natomiast w analizie wrażliwości badanie *Zerres 1997* [101].

Badanie Wijngaarde 2020 (analiza podstawowa)

Aby oszacować przeżycie w stanie C zebrano dane dotyczące kohort pacjentów z SMA typu 2a i 2b pochodzące z badania historii naturalnej choroby *Wijngaarde 2020* [87], przeprowadzonego w populacji holenderskiej, w którym odzwierciedlono nowszą praktykę kliniczną w porównaniu z innym dostępnym źródłem danych (badanie *Zerres 1997* [101]). Ze względu na niewielką liczbę zgonów w populacji SMA typu 2a i zerową liczbę takich zdarzeń w populacji SMA typu 2b, krzywe parametryczne dopasowane do danych źródłowych były nierealistyczne (znaczne wypłaszczenie krzywych) i dlatego nie zostały zastosowane bezpośrednio w modelu. Zamiast tego do połączonych danych dopasowano krzywe parametryczne i następnie porównano je z krzywą przeżycia w populacji ogólnej dla Holandii (kraju, w którym przeprowadzono badanie *Wijngaarde 2020* [87]).

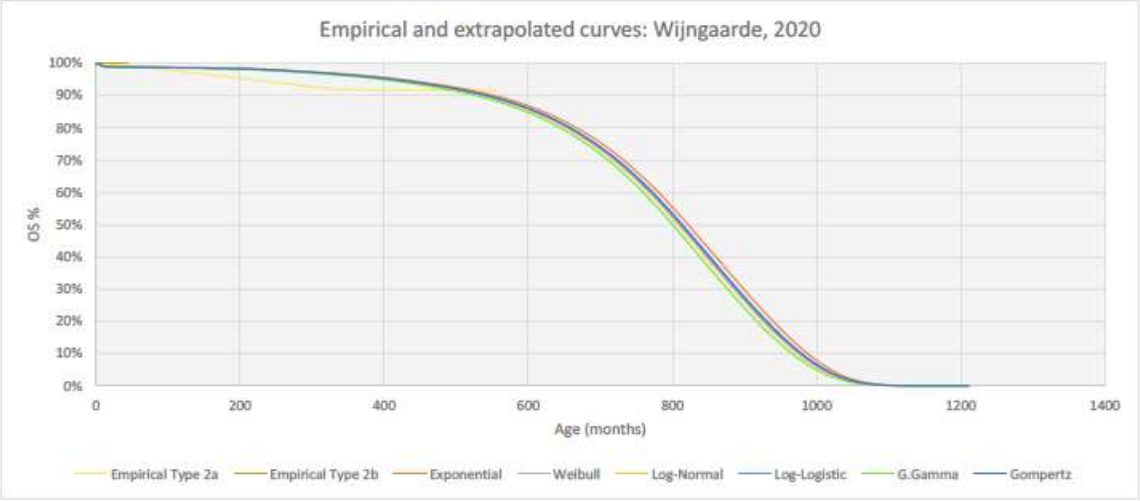
W odniesieniu do populacji ogólnej obliczono stały współczynnik ryzyka względnego (HR) zgonu, którym następnie w modelu skorygowano przeżycie w polskiej populacji ogólnej.

W celu określenia, którą krzywą parametryczną wybrać przy kalkulacji współczynnika HR oceniano stopień dopasowania poszczególnych krzywych zgodnie ze statystycznymi kryteriami AIC/BIC (por. Tabela 24) oraz przeprowadzono ocenę wizualną (Wykres 15).

Tabela 24. Ocena modeli parametrycznych dopasowanych do danych z publikacji *Wijngaarde 2020*

Model parametryczny	AIC	BIC	Oszacowany współczynnik HR (vs populacja ogólna)
Wykładniczy	**34,27**	**37,08**	[redacted]
Weibulla	35,81	41,41	[redacted]
Lognormalny	35,70	41,31	[redacted]
Log-logistyczny	35,80	41,41	[redacted]
Uogólniony gamma	37,57	45,98	[redacted]
Gompertza	36,02	41,63	[redacted]
Gamma	35,80	41,40	[redacted]

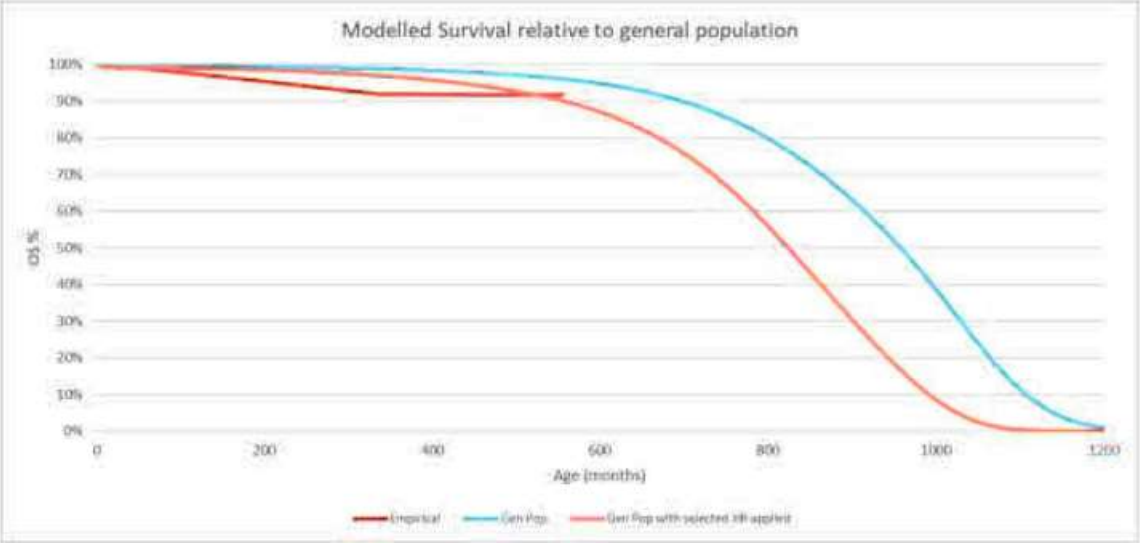
Wykres 15. Krzywa OS dla stanu C – dopasowane modele parametryczne (analiza podstawowa, *Wijngaarde 2020*)



Finalnie w modelu przyjęto najlepiej dopasowaną krzywą wykładniczą. Wartość współczynnika ryzyka względnego zgonu w stosunku do populacji ogólnej obliczonego na podstawie tej krzywej wynosi [redacted].

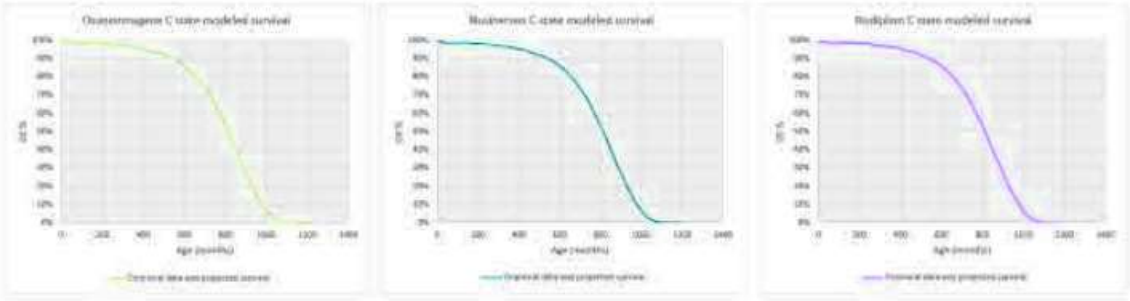
Krzywa OS przyjęta w analizie dla stanu C została zwizualizowana na wykresie poniżej.

Wykres 16. Krzywa OS dla stanu C – siedzenie bez podparcia (analiza podstawowa, *Wijngaarde 2020*)



Na wykresach poniżej zestawiono krzywe przeżycia dla analizowanych interwencji, przy ujęciu danych krótkoterminowych wynikających z badań klinicznych, uwzględnione w obliczeniach.

Wykres 17. Krzywa OS dla stanu C – populacja objawowa



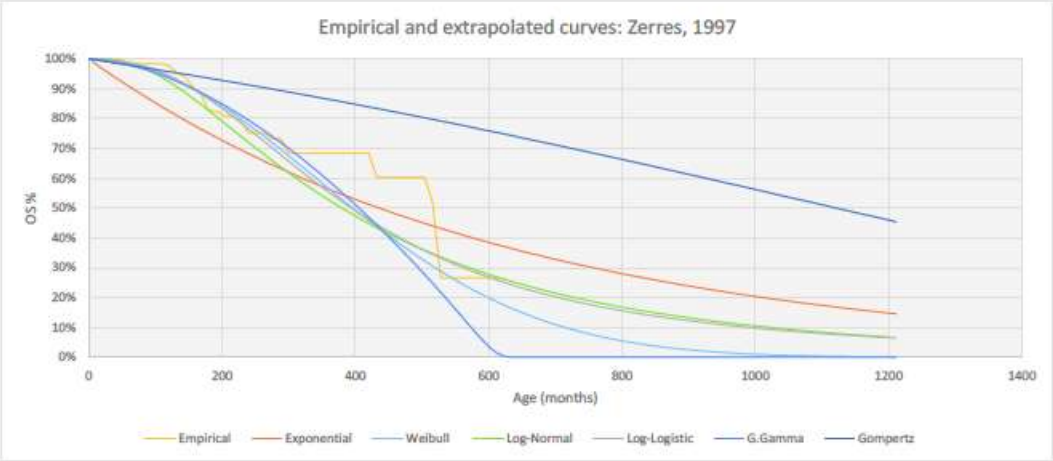
Badanie Zerres 1997 (analiza wrażliwości)

W analizie wrażliwości testowano przeżycie całkowite pacjentów z SMA typu 2 oszacowane w oparciu o publikację *Zerres 1997* [101], w której opisano wyniki badania przeprowadzonego na terenie Niemiec i Polski, obejmującego 52-letni horyzont czasowy. Do krzywej OS prezentowanej w badaniu dopasowano modele parametryczne, z których najlepiej dopasowanym jest model uogólniony gamma (według kryteriów AIC oraz BIC, por. Tabela 25). Poszczególne modele parametryczne dopasowane do krzywej OS zwizualizowano na wykresie poniżej (Wykres 18).

Tabela 25. Ocena modeli parametrycznych dopasowanych do krzywej OS dla stanu C (analiza wrażliwości, *Zerres 1997*)

Model parametryczny	AIC	BIC
Wykładniczy	1151,27	1154,66
Weibulla	1093,97	1100,76
Lognormalny	1103,72	1110,50
Log-logistyczny	1131,50	1138,28
Uogólniony gamma	***1087,90***	***1098,08***
Gompertza	1263,74	1270,53

Wykres 18. Krzywa OS dla stanu C – dopasowane modele parametryczne (analiza wrażliwości, *Zerres 1997*)



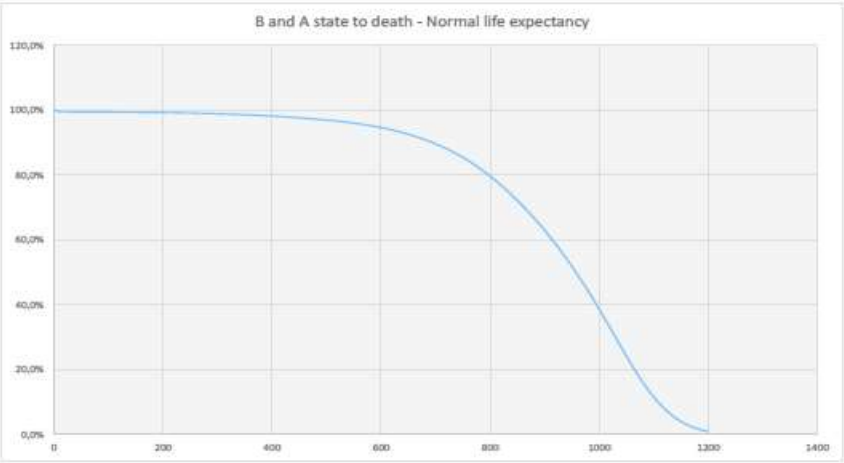
Przeżycie pacjentów w kolejnych cyklach wyznaczono na podstawie modelu uogólnionego gamma dopasowanego do danych z publikacji *Zerres 1997* [101]. W modelu krótkoterminowym, obejmującym okres obserwacji badań klinicznych, przyjęto wartość 100% dla obu interwencji, jako że zgony w okresie badania zawierają się w danych o przeżyciu w stanie D w populacji objawowej (60 miesięcy dla ON-A, 60 miesięcy dla NUS i 30 miesięcy dla RYS).

- **<u>Stan B (chodzenie bez pomocy) i stan A (normalny rozwój)</u>**

Założono, że pacjenci, którzy potrafią chodzić bez pomocy (stan B), mają przeżycie właściwe naturalnemu przebiegowi SMA typu 3. W badaniu *Zerres 1997* [101] wykazano, że przeżycie pacjentów z SMA typu 3 nie różni się w sposób istotny statystycznie od przeżycia w populacji ogólnej. Przeżycie w stanie B modelowano zatem zgodnie z danymi dla populacji ogólnej Polski, podobnie jak przeżycie w stanie A.

Tablice trwania życia w Polsce w 2022 raportowane przez Główny Urząd Statystyczny [39] przedstawiono w załączniku (rozdz. 2.3). Odsetek mężczyzn (chłopców) w pierwszym cyklu ustalono w oparciu o dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące liczby żywych urodzeń w 2022 r. z podziałem na płeć noworodków [40] (por. rozdz. 1.5.1). Na poniższym wykresie zaprezentowano krzywą przeżycia wykorzystaną w obliczeniach (Wykres 19).

Wykres 19. Krzywa OS dla stanu B i A uwzględniona w obliczeniach



Dla uproszczenia przedstawiono tylko jedną krzywą wyznaczoną bezpośrednio na podstawie tablic trwania życia

1.5.3. Dane kliniczne dla populacji przedobjawowej

1.5.3.1. Model krótkookresowy (dane z badań klinicznych)

Źródła danych dotyczących skuteczności leczenia w populacji przedobjawowej uwzględnione w modelu krótkoterminowym pochodzą z następujących prób klinicznych:

- badanie SPR1NT i badanie LT-002 dotyczące leku Zolgensma®;
- badanie NURTURE dotyczące nusinersenu;
- badanie RAINBOWFISH dotyczące rysdyplamu.

Porównania pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w modelu mają charakter naiwny, bez dopasowania charakterystyk pacjentów. Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio onasemnogen abeparwowek z nusinersenem i rysdyplamem. Dostępne porównanie *Matching-adjusted treatment comparison* onasemnogenu abeparwowek z nusinersenem nie obejmuje najnowszych dostępnych danych, a w przypadku rysdyplamu wielkość próby nie jest wystarczająca, aby przeprowadzić wiarygodne porównanie pośrednie skorygowane charakterystykami populacji.

Dane wejściowe dotyczące kluczowych osiągnięć motorycznych dla onasemnogenu abeparwowek zostały bezpośrednio wykorzystywane w celu wyznaczenia odsetka pacjentów przebywających w różnych stanach zdrowia w fazie krótkoterminowej modelu oraz po jej zakończeniu, odzwierciedlając najwyższe osiągnięte kamienie milowe rozwoju motorycznego w badaniach SPR1NT i LT-002 (data odcięcia danych [redacted]). [redacted]

Podsumowanie pacjentów z badania SPR1NT, którzy osiągnęli zdolność siedzenia i chodzenia według *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* (BSID) oraz definicji WHO przedstawiono w tabeli:

Tabela 26. Pacjenci, którzy osiągnęli zdolność siedzenia i chodzenia – ON-A

Populacja	N	Siedzenie bez wsparcia		Chodzenie bez wsparcia	
		BSID[1]	WHO[2]	BSID[3]	WHO[4]
Dwie kopie genu SMN2	14	100%	[redacted]	64,3%	[redacted]
Trzy kopie genu SMN2	15	100%	[redacted]	100%**	[redacted]

Definicje kamieni milowych:

- Siedzenie bez wsparcia:

[1] BSID: *Dziecko siedzi samo bez wsparcia przez ≥30 sekund* (podzbiór *Gross Motor*, element 26).

[2] WHO: *Dziecko siedzi prosto z podniesioną głową przez ≥10 sekund; dziecko nie używa rąk ani ramion do utrzymania równowagi ciała lub pozycji podparcia*.

- Chodzenie bez wsparcia

[3] BSID: *Dziecko samodzielnie wykonuje co najmniej 5 kroków, wykazując się koordynacją i równowagą* (podzbiór *Gross Motor*, element 43).

[4] WHO: *Dziecko samodzielnie wykonuje co najmniej 5 kroków w pozycji wyprostowanej, z wyprostowanymi plecami. Jedna noga porusza się do przodu, podczas gdy druga utrzymuje większość ciężaru ciała. Nie ma kontaktu z osobą ani przedmiotem*.

[redacted]

** Ze względu na ograniczenia związane z pandemią COVID-19 ocena kliniczna jednego pacjenta miała miejsce podczas rozmowy wideo, podczas której potwierdzono samodzielne wstawanie i chodzenie w wieku 24 miesięcy, dlatego w modelu ekonomicznym przyjęto, że pacjent ten osiągnął kamienie milowe w zakresie siedzenia i chodzenia bez pomocy.

W analizie podstawowej przyjęto definicje WHO dla osiągnięcia kamieni milowych w zakresie siedzenia i chodzenia, ponieważ wyniki z ich wykorzystaniem były dostępne zarówno w badaniu SPR1NT, jak i LT-002, podczas gdy wyniki wykorzystujące BSID były dostępne tylko dla próby klinicznej SPR1NT. Podejście to zostało

zaakceptowane przez ekspertów klinicznych uczestniczących w pracach nad modelem globalnym. Ocenę osiągnięć motorycznych w skali BSID rozpatrywano w analizie wrażliwości.

Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia na koniec fazy krótkookresowej modelu, oszacowany na podstawie definicji WHO dla osiągnięcia kamieni milowych w zakresie siedzenia i chodzenia dla ramienia ON-A przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 27. Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia na koniec fazy krótkookresowej modelu – ON-A

Stan zdrowia	Dwie kopie genu SMN2		Trzy kopie genu SMN2	
	n	%	n	%
Normalny rozwój w szerokim spektrum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Brak umiejętności siadania, PAV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Brak umiejętności siadania, brak PAV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Siedzenie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chodzenie opóźnione	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zgon	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia na koniec fazy krótkookresowej modelu dla ramienia NUS, oszacowany na podstawie definicji WHO dla osiągnięcia kamieni milowych w zakresie siedzenia i chodzenia w oparciu o wyniki badania klinicznego NURTURE [24,21] (data ostatniej obserwacji: 15.02.2021 dla kohorty z dwiema kopiami genu SMN2 oraz 29.03.2019 dla kohorty z trzema kopiami genu SMN2) przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 28. Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia na koniec fazy krótkookresowej modelu – NUS

Stan zdrowia	Dwie kopie genu SMN2		Trzy kopie genu SMN2	
	n	%	n	%
Normalny rozwój w szerokim spektrum	5	33%	10	100%
Brak umiejętności siadania, PAV	0	0%	0	0%
Brak umiejętności siadania, brak PAV	0	0%	0	0%
Siedzenie	2	13%	0	0%
Chodzenie opóźnione	8	53%	0	0%
Zgon	0	0%	0	0%

Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia na koniec fazy krótkookresowej modelu dla ramienia RYS, oszacowany na podstawie definicji WHO dla osiągnięcia kamieni milowych w zakresie siedzenia i chodzenia w oparciu o wyniki badania klinicznego RAINBOWFISH [29] (data ostatniej obserwacji: 20.02.2023) przedstawiono w kolejnej tabeli. Ponieważ dostępne dane dla badania RAINBOWFISH obejmowały okres follow-up określony jako co najmniej 12 miesięcy, w przypadku braku danych po 12 miesiącu przyjęto, że wynik ostatniej obserwacji jest przeniesiony dalej (*Last Observation Carried Forward*), wydłużając fazę empiryczną do 18 miesięcy.

Tabela 29. Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia na koniec fazy krótkookresowej modelu – RYS

Stan zdrowia	Dwie kopie genu SMN2		Trzy kopie genu SMN2	
	n	%	n	%
Normalny rozwój w szerokim spektrum	1	13%	9	50%
Brak umiejętności siadania, PAV	0	0%	0	0%
Brak umiejętności siadania, brak PAV	0	0%	0	0%
Siedzenie	7	88%	7	39%
Chodzenie opóźnione	0	0%	2	11%

Stan zdrowia	Dwie kopie genu SMN2		Trzy kopie genu SMN2	
	n	%	n	%
Zgon	0	0%	0	0%

Zgodnie z wynikami badań klinicznych SPR1NT, LT-002 (onasemnogen abeparwowek), NURTURE (nusinersen) oraz RAINBOWFISH (rysdyplam) u żadnego z pacjentów nie wystąpił zgon ani konieczność stosowania stałej wentylacji wspomaganej, dlatego w fazie empirycznej modelu nie uwzględniono śmiertelności, a struktura modelu dla pacjentów leczonych farmakologicznie w fazie długoterminowej nie obejmuje stanu „brak umiejętności siadania, PAV".

1.5.3.2. Model długookresowy (ekstrapolacja przeżycia całkowitego)

W oparciu o rozkład pacjentów na koniec fazy krótkookresowej modelu chorzy przydzielani są do poszczególnych stanów zdrowia, w których przebywać będą aż do zgonu. Pacjenci nie przechodzą ze stanu zdrowia o wyższym poziomie funkcjonowania do stanu gorszego funkcjonowania w modelu długoterminowym, co pozostaje zgodne z dowodami naukowymi (do chwili obecnej nie odnotowano utraty wcześniej osiągniętych kamieni milowych w przypadku pacjentów przedobjawowych, którzy otrzymali leczenie porównywanymi technologiami) oraz z podejściem preferowanym przez NICE w ocenie onasemnogenu abeparwowek [78].

Długoterminowe przeżycie w każdym stanie zdrowia opiera się na ekstrapolowanych krzywych przeżycia z badań historii naturalnej przy użyciu metod opisanych w publikacji *Diaby 2014* [26], zgodnie z raportem oceny onasemnogenu abeparwowek przedłożonym do NICE [78]. W celu modelowania długoterminowego przeżycia pacjentów z przedobjawowym rozpoznaniem SMA, wykorzystano zależność zastępczą pomiędzy osiągnięciem punktów milowych, a typami SMA (określającymi ciężkość choroby).

Źródła danych i uzyskane krzywe przeżycia zastosowane w modelu dla populacji przedobjawowej są identyczne jak w modelu dla populacji objawowej i zostały opisane w rozdziale 1.5.2.4. Metodykę przypisania poszczególnym stanom zdrowia danych o przeżyciu z modelu objawowego podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 30. Metodyka przypisania stanom zdrowia danych o przeżyciu z modelu dla populacji objawowej

Stan zdrowotny – populacja przedobjawowa	Stan modelu dla populacji objawowej	Źródło danych dla krzywych przeżycia
Stany modelu odnoszące się do terapii onasemnogenem abeparwowek, nusinersenem, rysdyplamem		
„siedzenie" (HS2 [sitter]);	C	Przeżycie w populacji ogólnej (dane GUS [39]) skorygowane hazardem względnym (HR) uzyskanym w oparciu o dane z *Wijngaarde 2020* [87] (relacja pomiędzy najlepiej dopasowaną parametryczną krzywą przeżycia całkowitego i przeżyciem w populacji ogólnej). W analizie wrażliwości przeżycie oszacowano bezpośrednio w oparciu o wyniki badania *Zerres 1997* [101].
„chodzenie opóźnione" (HS3a [delayed walker]);	B	Przeżycie w populacji ogólnej (dane GUS [39])
„Normalny rozwój w szerokim spektrum" (BRND) (HS-BRND)	A	Przeżycie w populacji ogólnej (dane GUS [39])
Stan modelu, do którego zgodnie z wynikami fazy krótkoterminowej nie trafia żaden pacjent otrzymujący leczenie aktywne		
„brak umiejętności siadania, brak PAV" (HS1 [non-sitter, no PAV]);	D	Kohorta z dwiema kopiami genu SMN2: Krzywa parametryczna dopasowana do danych z badania obserwacyjnego (historii naturalnej choroby) NeuroNext, opisanego w doniesieniu *Kolb 2017* [49] Kohorta z trzema kopiami genu SMN2*: Krzywa parametryczna dopasowana do danych z badania *Wijngaarde 2020* [87]
Pozostałe stany dostępne w modelu, nie odnoszące się do ocenianych interwencji		
„brak umiejętności siadania, PAV" (HS1 [non-sitter, PAV])	E	*Gregoretti 2013* [38]
„SMA o późnym początku" (HS3b [experiences later onset SMA])	B	Przeżycie w populacji ogólnej (dane GUS [39])

* W modelu dla populacji pacjentów z brakiem umiejętności siadania i nie wymagających PAV, przyjęto, że przeżycie różni się w przypadku pacjentów z dwiema i trzema kopiami genu SMN2 (co stanowi zmianę względem modelu dla grupy objawowej, gdzie wykorzystano wyłącznie dane z publikacji *Kolb 2017* [49], w bieżącym modelu użyte dla populacji z dwiema kopiami genu SMN2). W stanie *HS1 no PAV* w przypadku pacjentów z trzema kopiami genu SMN2 przeżycie całkowite oparto na danych OS dla kohorty typu 1c (n=32) z holenderskiego badania historii naturalnej choroby (*Wijngaarde 2020* [87]). Wykorzystane dane są reprezentatywne dla nieleczonych wcześniej pacjentów z brakiem umiejętności siadania i stanowią największy dostępny zbiór danych dla tej kohorty chorych. Krzywe parametryczne dopasowano do źródłowych danych Kapalna-Meiera i na podstawie najlepszego dopasowania statystycznego (najniższa wartość kryteriów AIC/BIC) oraz oceny wizualnej wybrano krzywą gamma. Dopasowanie poszczególnych rozkładów prawdopodobieństwa dostępne jest w modelu (arkusz „Survival_Inputs"). Dla krzywej nie wprowadzono maksymalnej granicy przeżycia, ponieważ według badania *Wijngaarde 2020* [87] pacjenci mogą osiągnąć wiek powyżej 60 lat.

1.5.4. Użyteczności

SMA jest ciężką, przewlekłą chorobą zapalną ze znacznym negatywnym wpływem na jakość życia pacjentów.

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*. Szczegóły przeprowadzonego przeglądu systematycznego i jego wyniki przedstawiono w rozdziale 2.2.

Wszystkie źródła danych odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (opisane w rozdziale 2.2.4) zostały uwzględnione w obliczeniach przez autorów globalnego modelu ekonomicznego.

Autorzy modelu globalnego wzięli także pod uwagę krytyczną ocenę założeń pierwotnego modelu ekonomicznego zawartą w raporcie ERG dotyczącym analizy dla onasemnogenu abeparwowek przedłożonej do NICE (*Edwards 2020* [27]).

1.5.4.1. Użyteczności uwzględnione w modelu – populacja objawowa

W ramach modelu ekonomicznego użyteczności zróżnicowano względem stanów zdrowia A–E. Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono dodatkową poprawę użyteczności stanów zdrowia D i C u pacjentów leczonych NUS, RYS oraz ON-A, związaną z osiągnięciem przejściowych kamieni milowych rozwoju motorycznego, które nie mają bezpośredniego odzwierciedlenia w strukturze modelu. Analogiczne założenie przyjęli autorzy raportu US ICER.

W analizie przeprowadzonej z perspektywy społecznej, uwzględniono także redukcję użyteczności ze względu na spadek użyteczności opiekunów pacjentów z SMA.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej źródła danych oraz założenia dotyczące wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto za autorami globalnego modelu ekonomicznego.

W scenariuszu podstawowym wartości użyteczności dla stanów D i C zaczerpnięto zatem z tych samych źródeł, które przypisano odpowiadającym stanom w raporcie US ICER [28]. Dla stanu E przyjęto wartość zerową, wskazaną w raporcie ERG (*Edwards 2020* [27]) jako wartość preferowaną (niezależny ekspert kliniczny pozyskany na potrzeby raportu ERG wskazał, że stan E powinien mieć niższą użyteczność od stanu D).

Do stanów B i A w modelu globalnym przypisano wartości użyteczności dla populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. W ramach niniejszego dostosowania zastąpiono je wartościami właściwymi dla populacji ogólnej Polski, na podstawie publikacji *Golicki 2021* [37] (według skali EQ-5D-5L).

W tabelach poniżej zestawiono wartości użyteczności przypisane do poszczególnych stanów zdrowia w scenariuszu podstawowym analizy.

Tabela 31. Użyteczności stanów zdrowia – scenariusz podstawowy

Stan zdrowia	Opis stanu zdrowia	Użyteczność (średnia)		Źródło
		ON-A oraz NUS i RYS w trakcie leczenia	NUS i RYS po przerwaniu leczenia	
E	Stała wentylacja	0,00		*Edwards 2020*
D	Nie siedzi	0,19	0,19	*US ICER*

Stan zdrowia	Opis stanu zdrowia	Użyteczność (średnia)		Źródło
		ON-A oraz NUS i RYS w trakcie leczenia	NUS i RYS po przerwaniu leczenia	
C	Siedzi bez pomocy	0,60	0,60	*US ICER*
B	Chodzi bez pomocy	Populacja ogólna	Populacja ogólna	*Golicki 2021*
A	Normalny rozwój w szerokim spektrum	Populacja ogólna		*Golicki 2021*

Na potrzeby PSA przyjęto SE = 20%

Tabela 32. Użyteczności stanów zdrowia wg EQ-5D-5L – populacja ogólna Polski

Wiek	Użyteczność (populacja ogólna)
<25*	0,983
25-34	0,975
35-44	0,967
45-54	0,935
55-64	0,9
65-74	0,86
75+	0,76

*przypisano wartość dla przedziału wiekowego 18-24

1.5.4.2. Użyteczności uwzględnione w modelu – populacja przedobjawowa

W modelu ekonomicznym dla populacji przedobjawowej przyjęto analogiczne wartości użyteczności jak w modelu dla populacji objawowej. Przyporządkowanie użyteczności poszczególnym stanom zdrowotnym zestawiono poniżej:

Tabela 41. Metodyka przypisania użyteczności stanom zdrowia w modelu dla SMA przedobjawowego

Stan zdrowotny – populacja przedobjawowa	Stan modelu dla populacji przedobjawowej	Średnia użyteczność (źródło)
*„brak umiejętności siadania, PAV" (HS1 [non-sitter, PAV])**	*E*	*0,00 (Edwards 2020* [27]*)*
„brak umiejętności siadania, brak PAV" (HS1 [non-sitter, no PAV])**	D	0,19 (US ICER [28])
„siedzenie" (HS2 [sitter])	C	0,60 (US ICER [28])
„chodzenie opóźnione" (HS3a [delayed walker])	B	Użyteczności w populacji ogólnej (*Golicki 2021* [37])
„SMA o późnym początku" (HS3b [experiences later onset SMA])*	B	Użyteczności w populacji ogólnej (*Golicki 2021* [37])
„Normalny rozwój w szerokim spektrum" (BRND) (HS-BRND)	A	Użyteczności w populacji ogólnej (*Golicki 2021* [37])
*„siedzenie, utrata siedzenia" (HS2 [sitter, loses sitting])**	*B*	*0,19 (przyjęto jak dla stanu HS1 bez PAV)*
*„chodzenie opóźnione, utrata chodzenia" (HS3a [delayed walker, loses walking])**	*C*	*0,774 (Thompson 2017* [82] – CHERISH)
*„SMA o późnym początku, utrata chodzenia" (HS3b [experiences later onset SMA, loses walking])**	*C*	*0,774 (Thompson 2017* [82] – CHERISH)

* Stany dostępne w modelu, ale niezwiązane z ocenianymi interwencjami ze względu na wybór komparatorów w warunkach polskich

** Stan modelu, do którego zgodnie z wynikami fazy krótkoterminowej nie trafia żaden pacjent otrzymujący leczenie aktywne (w badaniach klinicznych na koniec okresu obserwacji nie odnotowano pacjentów z brakiem umiejętności siadania)

1.5.4.3. Użyteczności – analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki scenariusza, w którym do wartości przyjętych w analizie podstawowej dla stanów D i C doliczano dodatkową poprawę użyteczności dla NUS, RYS i ON-A (Tabela 33).

W modelu dla populacji objawowej dodatkowa korzyść w jakości życia w stanie D i C naliczana jest w ramieniu ON-A do końca życia pacjenta ze względu na przyjęte założenie o dożywotnim utrzymywaniu się efektu terapeutycznego wnioskowanej interwencji. W przypadku terapii NUS i RYS pacjenci mają możliwość przerwania terapii, która skutkuje progresją choroby. Tym samym pacjentom, którzy dyskontynuują leczenie nusinersenem lub rysdyplamem, przypisana jest użyteczność właściwa BSC.

Tabela 33. Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości

Stan zdrowia	Opis stanu zdrowia	Użyteczność (średnia)	
		ON-A oraz NUS/RYS w trakcie leczenia	NUS/RYS po przerwaniu leczenia
E	Stała wentylacja	0,00	
D	Nie siedzi	0,29	0,19
C	Siedzi bez pomocy	0,65	0,60
B	Chodzi bez pomocy	Populacja ogólna	Populacja ogólna
A	Normalny rozwój w szerokim spektrum	Populacja ogólna	

W modelu dla populacji przedobjawowej dodatkowa korzyść w jakości życia naliczana jest wyłącznie w stanie C (zgodnie z wynikami fazy krótkoterminowej do stanu D nie trafia żaden pacjent otrzymujący leczenie aktywne).

Ponadto w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne źródła danych:

- badanie CHERISH (*Thompson 2017* [82]), w którym zmapowano jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza PedsQL na użyteczności w skali EQ-5D-Y w oparciu o algorytm *Khan 2014* [48];
- wyniki badania jakości życia osób dotkniętych chorobą z bazy danych *Cure SMA* przedstawione w publikacji *Belter 2020* [8] (wykorzystano kwestionariusz HUI3);
- badanie winietowe *Lloyd 2019* [53, 54] przeprowadzone wśród pięciu ekspertów klinicznych.

W poszczególnych scenariuszach analizy do stanów zdrowia określonych w modelu ekonomicznym przypisano wartości użyteczności odpowiadające stanom zdrowia najbardziej zbliżonym do tych stanów, zgodnie z wyborem autorów modelu globalnego.

W poniższej tabeli zestawiono przyporządkowanie stanu zdrowia z publikacji źródłowych do stanów zdrowia w modelu wraz z wartościami użyteczności, przyjęte w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości.

Tabela 34. Użyteczności stanów zdrowia – alternatywne źródła danych – scenariusze analizy wrażliwości

Stan zdrowia	CHERISH (*Thompson 2017* [82])	*Belter 2020* [8]	*Lloyd 2019*[a] [54]
	Stan zdrowia z badania źródłowego		
E	Pogorszenie	*Permanent Ventilation, SMA type 1*	Wymagana wentylacja
D	Stabilizacja podstawowych funkcji	*Non-Sitters, SMA type 1*	Bazowy
C	Umiarkowana poprawa	*Sitters, SMA type 2*	Przeklasyfikowany jako SMA typu 2
B	Chodzi bez pomocy	*Walk Independently, SMA type 3*	Przeklasyfikowany jako SMA typu 3
A	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

	Wartość użyteczności		
E	0,730	-0,05	-0,33
D	0,756	0,06	-0,12
C	0,764	0,26	-0,04
B	0,878	0,64	0,71
A	Populacja ogólna	Populacja ogólna	Populacja ogólna

a) dotyczy wartości dla SMA typu 1

Opisane powyżej warianty testowano również w ramach analizy wrażliwości dla modelu z populacja przedobjawową.

1.5.4.4. Spadek użyteczności opiekunów – perspektywa społeczna analizy

Ze względu na znaczną niepełnosprawność fizyczną osób chorujących na SMA typu 1, małe dzieci z tą chorobą wymagają dużego wsparcia fizycznego oraz stałego nadzoru opiekunów. Opiekunowie muszą podejmować trudne decyzje dotyczące leczenia dzieci z SMA typu 1 (np. w zakresie włączenia inwazyjnych metod leczenia w przypadku zaburzeń czynności układu oddechowego) oraz radzić sobie z niepewnością związaną z oczekiwaną długością życia lub poziomem funkcjonowania niemowlęcia. Dodatkowo opiekunowie doświadczają izolacji związanej z ograniczoną możliwością kontaktów towarzyskich oraz podejmowania aktywności poza domem, a także presję finansową w związku z utratą przychodów lub koniecznością zmiany planów zawodowych z powodu opieki nad chorym dzieckiem. Mimo że wiadomo, że SMA ma istotny wpływ na jakość życia rodziców/opiekunów osób chorych oraz ich rodzin, brakuje wiarygodnych danych dotyczących użyteczności opiekunów osób z SMA. W ramach przeszukania systematycznego użyteczności stanów zdrowia również nie odnaleziono takich badań.

Za autorami modelu globalnego spadek użyteczności opiekunów dzieci chorych na SMA uwzględniono wyłącznie w analizie z perspektywy społecznej. Ze względu na brak stosownych danych dotyczących rozważanej jednostki chorobowej, użyteczności określono na podstawie raportu US ICER [14], w którym powołano się na publikację *Bastida 2017* [99] prezentującą wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 81 opiekunów pacjentów z różnymi podtypami SMA w Hiszpanii (spośród 81 pacjentów 8 miało SMA typu I, 60 SMA typu II, a 13 SMA typu III). Średnia użyteczność wszystkich opiekunów, oszacowana za pomocą kwestionariusza EQ-5D wyniosła 0,484.

Biorąc pod uwagę bardzo niskie wartości użyteczności, pojawiają się wątpliwości co do wiarygodności powyższych danych, dlatego użyteczność wyjściową wynoszącą 0,484 przyporządkowano opiekunom pacjentów w stanie zdrowia E (populacja objawowa) / HS1 [*non-sitter, PAV*] (populacja przedobjawowa). Założono również, że użyteczność dla osób opiekujących się pacjentami w stanach A / BRND oraz B / HS3a wyniosła 0,878 (tj. tyle samo co użyteczność pacjentów w badaniu CHERISH (*Thompson 2017* [39]). Wartości użyteczności dla opiekunów w pozostałych stanach zdrowia (C / HS2 oraz D / HS1 [*non-sitter, no PAV*] obliczono w następujący sposób:

- Oszacowano różnicę między stanami zdrowia A / BRND i E / HS1 [*non-sitter, PAV*] (tj. 0,878–0,484),
- Jedną czwartą tej różnicy dodano do użyteczności stanu zdrowia E / HS1 [*non-sitter, PAV*], aby uzyskać użyteczność dla D / HS1 [*non-sitter, no PAV*];
- Połowę tej różnicy dodano do użyteczności stanu zdrowia E / HS1 [*non-sitter, PAV*], aby uzyskać użyteczność dla C / HS2.

Wartości użyteczności oszacowane dla opiekunów przedstawia tabela:

Tabela 24. Użyteczności opiekunów

Stan zdrowia model dla populacji objawowej	Stan zdrowia model dla populacji przedobjawowej	Użyteczność	Spadek użyteczności
E	HS1 [*non-sitter, PAV*]	0,484	0,394
D	HS1 [*non-sitter, no PAV*]	0,583	0,295

C	HS2	0,681	0,197
B	HS3	0,878	0,000
A	BRND	0,878	0,000

W każdym stanie zdrowia spadek użyteczności opiekuna oszacowano wyznaczając różnicę pomiędzy stanem A / BRND, a stanem bieżącym (ostatnia kolumna tabeli). Założono, że na każdego pacjenta przypada dwóch opiekunów.

1.5.5. Koszty i zużycie zasobów

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne (oszacowane z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjenta), a także koszty niemedyczne i pośrednie (oszacowane z perspektywy społecznej).

Do kosztów związanych z leczeniem pacjentów w ramach programu lekowego dedykowanego terapii SMA, będącymi kosztami bezpośrednimi medycznymi należą:

- koszty substancji czynnych ON-A, NUS, RYS,
- koszty podania leku,
- koszt kwalifikacji do programu lekowego,
- koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego.

Ponadto uwzględniono koszty standardowej opieki nad pacjentami z rdzeniowym zanikiem mięśni, ponoszonej przez wszystkich pacjentów niezależnie od stosowanej terapii.

Opieka nad chorym z SMA wymaga wielodyscyplinarnych działań, obejmujących opiekę pulmonologiczną, gastroenterologiczną i dietetyczną, ortopedyczną, rehabilitacyjną, a także opiekę paliatywną i hospicyjną. Długotrwała opieka pulmonologiczna polega przede wszystkim na zapewnieniu i utrzymaniu drożności dróg oddechowych oraz wspomaganiu oddychania. Konieczność opieki gastroenterologicznej i dietetycznej wynika z problemów z karmieniem i połykaniem, które nasilają się wraz z postępem choroby. U części pacjentów niezbędne staje się wdrożenie odżywiania drogą sztuczną. Opieka ortopedyczna i rehabilitacyjna – jedna z podstawowych potrzeb chorego na SMA – powinna być dostosowana do stanu sprawności pacjenta i jego aktualnych potrzeb. W przypadku pacjentów leżących najistotniejsza jest terapia rehabilitacyjna oddechowa i postępującego osłabienia mięśni. U pacjentów siedzących, zmagających się przede wszystkim z dysfunkcjami oddechowymi, osłabieniem, przykurczami i skoliozą, postępowanie obejmuje trening fizyczny, terapię zajęciową oraz opiekę ortopedyczną. Z kolei pacjenci chodzący narażeni są na częste upadki oraz związane z nimi ryzyko urazów mięśniowo-szkieletowych. Celem fizjoterapii w tej grupie chorych jest zatem zwiększenie bezpieczeństwa, wytrzymałości i niezależności chorego. W przypadku pacjentów z ciężkim przebiegiem SMA opieka ma charakter paliatywny, realizowany często w ramach opieki hospicyjnej. [89]

Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych. Szczegółowych kalkulacji dokonano w arkuszu programu Excel, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku.

1.5.5.1. Dawkowanie leków

ON-A (Zolgensma®) stosuje się jednorazowo, w odróżnieniu od pozostałych leków dostępnych w PL B.102.FM, które należy przyjmować stale. Nusinersen (Spinraza®) jest lekiem podawanym do końca życia co cztery miesiące bezpośrednio do kanału kręgowego przy zastosowaniu punkcji lędźwiowej. Rysdyplam (Evrysdi®) jest w postaci syropu, który przyjmuje się raz dziennie doustnie (ewentualnie przez sondę albo tzw. PEG).

Dawkowanie ON-A, NUS i RYS przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego B.102.FM oraz charakterystykami produktów leczniczych [16, 17, 18].

Tabela 35. Dawkowanie leków dostępnych w programie lekowym B.102.FM

Lek	Dawkowanie	Częstotliwość podań	Liczba podań - 1 rok	Liczba podań - 2 rok i kolejne lata
ON-A	Wyłącznie do podawania w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym. Pacjenci otrzymają nominalną dawkę wynoszącą $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg ON-A, całkowita objętość dawki ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta	jednorazowo	1	0
NUS	12 mg (5 ml) na podanie	4 dawki nasycające w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawkę podtrzymującą należy podawać następnie raz na 4 miesiące	~6 (4+(52-9)/(52/12)*4))	3 (=12/4)
RYS	2 miesiące do <2 lat: 0,20 mg/kg mc. ≥ 2 lat (< 20 kg): 0,25 mg/kg mc. ≥ 2 lat (≥ 20 kg): 5 mg	doustnie raz na dobę po posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia	365,25*	365,25*

*założono, że rok ma 365,25 dni; mc – masy ciała; kg – kilogram; mg – miligram; ml - mililitr

1.5.5.2. Koszty leków

Onasemnogen abeparwowek, ON-A (Zolgensma®)

Onasemnogen abeparwowek jest refundowany od 1 września 2022 r. (grupa limitowa 1255.0) w ramach programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)". W tabeli poniżej zestawiono dane kosztowe zgodne z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia [68]. Ze względu na sposób finansowania ON-A pacjenci nie ponoszą kosztu zakupu tego leku (lek jest wydawany bezpłatnie dla świadczeniobiorców).

Tabela 36. Cena onasemnogenu abeparwowek - wykaz leków refundowanych

Nazwa produktu leczniczego	Substancja	Liczba opakowań	Cena zbytu netto [PLN]	Cena urzędowa [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]
Zolgensma®, roztwór do infuzji, 2×10^{13} g/ml	Onasemnogen abeparwowek	16 opakowań*	8 350 000,00	9 018 000,00	9 020 160,00	9 020 160,00

*wielkość opakowania/dawka leku jest dostosowywana indywidualnie dla każdego pacjenta; cena leku jest niezależna od wielkości opakowania/dawki

Niezależnie od wielkości dawki w opakowaniu kwota refundacji za opakowanie ON-A wynosi **9 020 160 PLN.**

[redacted]

[redacted]

Zestawienie kosztów ON-A przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 37. Koszt ON-A w analizie

Wariant analizy	Produkt leczniczy	Substancja	Liczba opakowań	Cena zbytu netto [PLN]	Cena urzędowa [PLN]	Cena hurtowa/limit finansowania [PLN]	Cena uwzględniająca zwrot do NFZ (cena z RSS) [PLN]
RSS	Zolgensma®	Onasemnogen abeparwowek	16 opakowań*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Brak RSS				8 350 000,00	9 018 000,00	9 020 160,00	-

*wielkość opakowania/dawka leku jest dostosowywana indywidualnie dla każdego pacjenta; cena leku jest niezależna od wielkości opakowania/dawki

ON-A dostępny jest wyłącznie do podawania w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym. Pacjenci otrzymają nominalną dawkę wynoszącą 1,1 × 1014 vg/kg onasemnogenu abeparwowek. Całkowita objętość dawki ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta.

Nusinersen (Spinraza®)

Nusinersen jest refundowany od 1 stycznia 2019 r. (grupa limitowa 1185.0) w ramach programu lekowego B B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)". W tabeli poniżej zestawiono dane kosztowe zgodne z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia [68]. Ze względu na sposób finansowania nusinersenu pacjenci nie ponoszą kosztu zakupu tego leku (lek jest wydawany bezpłatnie dla świadczeniobiorców).

Tabela 38. Cena nusinersenu - wykaz leków refundowanych

Nazwa produktu leczniczego	Substancja	Opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Cena urzędowa [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Koszt za mg z perspektywy płatnika [PLN]
Spinraza®, roztwór do wstrzykiwań, 12 mg	Nusinersen	1 fiolka 5 ml, 12 mg	301 000,00	325 080,00	327 240,00	327 240,00	27 270,00

Rzeczywisty koszt finansowania nusinersenu skalkulowano na podstawie raportu refundacyjnego [72] oraz liczby rozliczonych mg NUS w programie lekowym B.102.FM [83]. W tabeli poniżej przedstawiono koszt za mg nusinersenu oraz koszt za jedną 12 mg dawkę NUS (zalecane dawkowanie na podstawie ChPL i programu lekowego [71, 18], Tabela 35).

Tabela 39. Rzeczywisty koszt NUS

Substancja	Kwota refundacji 01-06.2023 [PLN] [72]	Liczba wykorzystanych mg [83]	Rzeczywisty koszt za mg [PLN]	Koszt za dawkę 12 mg [PLN]
Nusinersen (Spinraza®)	190 690 444,60	11 136,00	17 123,78	**205 485,39**

Rzeczywisty koszt za dawkę 12 mg NUS z perspektywy płatnika wynosi **205 485,39 PLN**. Liczba dawek przypadających na pacjenta została przedstawiona w Tabela 35.

Rysdyplam (Evrysdi®), RYS

Rysdyplam jest refundowany od 1 września 2022 r. (grupa limitowa 1254.0) w ramach programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)". W tabeli poniżej zestawiono dane kosztowe zgodne z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia [68]. Ze względu na sposób finansowania rysdyplamu pacjenci nie ponoszą kosztu zakupu tego leku (lek jest wydawany bezpłatnie dla świadczeniobiorców).

Tabela 40. Cena rysdyplamu - wykaz leków refundowanych

Nazwa produktu leczniczego	Substancja	Opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Cena urzędowa [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Koszt za mg z perspektywy płatnika [PLN]
Evrysdi®, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml	Rysdyplam	1 but. po 80 ml	35 625,21	38 475,23	40 635,23	40 635,23	677,25

Rzeczywisty koszt finansowania rysdyplamu skalkulowano na podstawie raportu refundacyjnego [72] oraz liczby rozliczonych mg RYS w programie lekowym B.102.FM [83]. W tabeli poniżej przedstawiono koszt za mg rysdyplamu.

Tabela 41. Rzeczywisty koszt RYS

Substancja	Kwota refundacji 01-06.2023 [PLN] [72]	Liczba wykorzystanych mg [83]	Rzeczywisty koszt za mg [PLN]
Rysdyplam (Evrysdi®,	27 386 708,54	113 340,00	**241,63**

Rzeczywisty koszt za 1 mg RYS z perspektywy płatnika wynosi **241,63 PLN**.

W leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplam może być podawany dzieciom w wieku powyżej 2 miesięcy raz dziennie w dawce uzależnionej od masy ciała [71, 18]. Dane o masie ciała dzieci w Polsce znajdują się w odnalezionej publikacji *Kułaga 2015* [52], w której przedstawiono siatki centylowe masy ciała opracowane na podstawie danych standardu wzrastania WHO dla dzieci w wieku 0-3 lata oraz reprezentatywnej próby dla populacji polskiej dzieci i młodzieży w wieku 3-18 lat.

W celu określenia kosztów RYS uzależnionych od wagi chorych sczytano z wykresów krzywe centylowe (25, 50, 75) masy ciała dzieci w wieku 0-36 miesiąca życia z podziałem na dziewczęta i chłopców. Dla dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat w publikacji *Kułaga 2015* [52] podano osobno wartości masy ciała dla dziewcząt i chłopców. Dla określenia masy ciała w danym wieku niezależnie od płci uwzględniono odsetek dziewcząt leczonych rysdyplamem w programie lekowym B.102.FM w 2022 roku wynoszący 52,8% (tj. 38 kobiet/72 chorych) [80]. Szczegółowe dane dotyczące masy ciała oraz kalkulacji kosztów w zależności od wieku pacjenta przedstawiono w załączniku (rozdział 2.1) oraz w modelu dołączonym do opracowania (arkusz *'RisdiplamCosts'*).

W tabeli poniżej zestawiono podsumowanie rocznych kosztów RYS dla pacjentów w wieku 2 miesięcy do 10 lat, przy założeniu, że rok ma 365,25 dni.

Tabela 42. Zestawienie rocznych kosztów leczenia rysdyplamem w zależności od wieku chorych

Wiek [lata]	Koszt roczny [PLN]	Wiek [lata]	Koszt roczny [PLN]
1	**135 985,6**	6	**441 282,7**
2	**188 230,7**	7	**441 282,7**
3	**288 184,9**	8	**441 282,7**
4	**380 299,8**	9	**441 282,7**
5	**427 676,4**	10 i kolejne lata	**441 282,7**

Ponieważ analiza uwzględnia nowo zdiagnozowanych pacjentów w ramach badań przesiewowych koszty te w zależności od horyzontu czasowego analizy będę wzrastać u chorych kontynuujących terapię RYS.

1.5.5.3. Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie B.102.FM przyjęto na poziomie aktualnego świadczenia „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności" (kod świadczenia: 5.08.07.0000023) z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [93] (wykaz badań wykonywanych przy kwalifikacji przedstawiono w rozdziale 2.1 (Tabela 138)).

Tabela 43. Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w ramach programu lekowego B.102.FM

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt.]	Wycena punktowa* [PLN]	Koszt świadczenia^ [PLN]
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności (5.08.07.0000023)	338	1,46	493,48

*wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [44] dla kodu zakresu świadczeń: 03.0000.402.02 (szczegóły Tabela 139);
^ koszt jednorazowy dla pacjentów rozpoczynających terapię w ramach programu lekowego

Koszt związany z powyższym świadczeniem jest uwzględniany jednorazowo w modelu u pacjenta rozpoczynającego leczenie w ramach programu lekowego B.102.FM.

1.5.5.4. Koszty podania leków w ramach programu lekowego

Onasemnogen abeparwowek (Zolgensma®)

Leczenie ON-A należy rozpoczynać i podawać w ośrodkach klinicznych pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia pacjentów z SMA [16]. Koszt podania ON-A w ramach programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)" określono na podstawie aktualnej wyceny świadczenia hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (kod świadczenia: 5.08.07.0000002) zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 143/2023/DGL [93]. Przyjęto założenie, że podanie ON-A będzie wiązało się z koniecznością dwudniowej hospitalizacji.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Zolgensma® [16], na 24 godziny przed wlewem ON-A zaleca się rozpoczęcie leczenia immunomodulującego oraz kontynuowanie leczenia przez kolejne 30 dni, licząc od dnia podania ON-A. W ChPL zaleca się podanie prednizolonu doustnie w dawce 1 mg/kg/dzień lub dawkę równoważną innego kortykosteroidu. Ze względu na średni wiek kohorty stanowiącej populację docelową niniejszej analizy, należy przyjąć, że prednizolon (lub inny kortykosteroid) będzie podawany w formie alternatywnej do podania doustnego. W ramach analizy przyjęto założenie, że koszt prednizolonu przed infuzją zawarty jest w koszcie hospitalizacji związanej z podaniem leku. Biorąc pod uwagę koszt wnioskowanego leku, koszt dalszego leczenia immunomodulującego jest pomijalnie niski i z tego względu został pominięty w analizie.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt podania ON-A.

Tabela 44. Koszt podania leku w programie lekowym – ON-A

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt.]	Wycena punktowa* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba dni hospitalizacji	Koszt podania ON-A [PLN]
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (5.08.07.0000002)	540,80	1,46	789,57	2	**1 579,14**

*wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [44] dla kodu zakresu świadczeń: 03.0000.402.02 (szczegóły Tabela 139)

Koszt podania ON-A związany z dwudniową hospitalizacją wynosi **1 579,14 PLN**.

Nusinersen (Spinraza®)

Leczenie produktem Spinraza® może zlecać wyłącznie lekarz mający doświadczenie w zakresie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni [17]. Koszt podania leku w ramach programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)" określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 143/2023/DGL [93], w którym wyróżniono dwie procedury dedykowane podaniu nusinersenu:

- hospitalizacja związana z podaniem nusinersenu w znieczuleniu ogólnym i pod kontrolą tomografii komputerowej (kod świadczenia: 5.08.07.0000024), oraz
- hospitalizacja związana z podaniem nusinersenu w znieczuleniu ogólnym lub pod kontrolą tomografii komputerowej (kod świadczenia: 5.08.07.0000025).

Na potrzeby obliczeń średniego kosztu związanego z podaniem NUS wykorzystano dane dotyczące liczby rozliczonych świadczeń w programie B.102.FM [83]. Na podstawie informacji z prezentacji *Kotulska 2020* [51] przyjęto, że podanie NUS będzie się wiązało z koniecznością dwudniowego pobytu pacjenta w szpitalu. Zgodnie z zasadami rozliczania jest to koszt 1 pełnego dnia hospitalizacji. Koszt podania NUS w programie lekowym uwzględniony w obliczeniach zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 45. Koszt podania leku w programie lekowym – nusinersen

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt.]	Wycena punktowa* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba rozliczonych świadczeń	Udział świadczeń	Liczba dni hospitalizacji	Średni koszt podania [PLN]
Hospitalizacja związana z podaniem nusinersenu w znieczuleniu ogólnym i pod kontrolą tomografii komputerowej (5.08.07.0000024)	900,00	1,46	1 314,00	15,20	6%	1	1 011,63
Hospitalizacja związana z podaniem nusinersenu w znieczuleniu ogólnym lub pod kontrolą tomografii komputerowej (5.08.07.0000025)	678,72		990,93	222,06	94%		

*wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [44] dla kodu zakresu świadczeń: 03.0000.402.02 (szczegóły Tabela 139)

Średni koszt podania NUS wynosi **1 011,63 PLN**.

Rysdyplam (Evrysdi®)

Leczenie produktem Evrysdi® powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w leczeniu SMA.

Nie uwzględniono kosztu podania rysdyplamu, ze względu na formę doustną podania leku. Przyjęto również, że przepisanie leków będzie obywać się w ramach wizyt monitorujących.

1.5.5.5. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego

Koszt monitorowania terapii w ramach programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)" określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 162/2020/DGL [93], w którym zróżnicowano koszt diagnostyki w zależności od roku terapii, wprowadzając dwie procedury:

- diagnostyka w programie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni – 1 rok terapii (kod świadczenia: 5.08.07.0000125), oraz
- diagnostyka w programie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni – 2 i kolejny rok terapii (kod świadczenia: 5.08.07.0000126).

Roczny koszt monitorowania terapii w programie lekowym B.102. FM określono w tabeli poniżej (Tabela 46).

Tabela 46. Roczny koszt monitorowania leczenia w programie lekowym B.102.FM

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt.]	Wycena punktowa* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni – 1 rok terapii (5.08.08.0000125)	1 200	1,46	1 752,00
Diagnostyka w programie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni – 2 i kolejny rok terapii (5.08.08.0000126)	600		876,00

*wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [44] dla kodu zakresu świadczeń: 03.0000.402.02 (szczegóły Tabela 139)

W modelu ekonomicznym długość cyklu jest zmienna i wynosi 6 miesięcy dla pierwszych 6 cykli modelu oraz 1 rok począwszy od siódmego cyklu. Koszt monitorowania przypisany do kolejnych cykli w obliczeniach modelu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Koszt monitorowania terapii w programie lekowym B.102.FM w kolejnych cyklach modelu

Nr cyklu	Długość cyklu	Koszt monitorowania na cykl [PLN]	
		NUS/RYS	ON-A
cykl 1-2	6 miesięcy	876,00	876,00
cykl 3-6	6 miesięcy	438,00	438,00
cykl 7	12 miesięcy	876,00	876,00
cykl 8 i kolejne	12 miesięcy	876,00	0,00

1.5.5.6. Koszt standardowej opieki – model dla SMA typu 1

W modelu ekonomicznym przyjęto założenie, że osiągnięcie etapów rozwoju ruchowego charakterystyczne dla danego typu SMA będzie wiązało się z generowaniem takiego samego kosztu opieki standardowej, jak w przypadku pacjentów z danym typem SMA (np. gdy pacjent osiągnie etap rozwoju ruchowego charakterystyczny dla SMA typu 2, to będzie generował koszty takie, jak pacjent z SMA typu 2). Stąd do stanów E i D przypisano koszt opieki standardowej nad pacjentem z SMA typu 1 (przy czym stan E obejmuje również koszty stałej wentylacji mechanicznej, w przeciwieństwie do stanu D), do stanu C – koszt opieki standardowej nad pacjentem z SMA typu 2, do stanu B – koszt opieki standardowej nad pacjentem z SMA typu 3.

Głównym źródłem danych pozwalającym na oszacowanie kosztów standardowej opieki nad pacjentami z SMA w Polsce jest raport HTA dla NUS przedłożony do AOTMiT w 2017 roku (nr zlecenia 191/2017) [4]. W ramach wspomnianej analizy na potrzeby oszacowania kosztów przeprowadzono badanie wśród 8 ekspertów klinicznych z Polski mających pod swoją opieką pacjentów z SMA. Ekspertów poproszono o wypełnienie kwestionariusza dotyczącego częstotliwości zużycia zasobów medycznych oraz wdrażania poszczególnych składowych opieki wśród pacjentów różniących się fenotypem choroby. Indywidualne odpowiedzi uczestników badania zostały przedstawione i poddane dyskusji na Advisory Board, które odbyło się 16 maja 2017 roku. Ostateczne odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu określono w ramach grupowego podejmowania decyzji poprzez konsensus. Treść kwestionariusza oraz dokładny opis metodyki badania zamieszczono w analizie ekonomicznej dla NUS [2]. Autorzy analizy ekonomicznej dla NUS zwrócili się również do przedstawicieli Fundacji SMA z prośbą o udzielenie informacji dotyczących przekrojowej sytuacji standardowego pacjenta z SMA w Polsce, w zależności od typu choroby. W kwestionariuszu skierowanym do rodziców/opiekunów chorych za pośrednictwem Fundacji SMA pytano m.in. o średnie roczne wydatki opiekunów/chorych na transport do ośrodka medycznego, sprzęt medyczny, prywatne konsultacje lekarskie i zabiegi fizjoterapeutyczne, dostosowanie mieszkania i samochodu do potrzeb chorego oraz inne potrzeby pacjenta wynikające z SMA [2]. Ankietę przeprowadzono w maju 2017 roku. Wyniki ankiety zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego dla NUS [3].

W ramach opieki standardowej nad pacjentem chorym na SMA wyróżniono następujące składowe, analogiczne do prezentowanych z analizie ekonomicznej dla NUS:

- koszty bezpośrednie medyczne:
  - konsultacje lekarskie,
  - hospitalizacje,
  - wentylacja mechaniczna,
  - sztuczne żywienie,
  - rehabilitacja i fizjoterapia,
  - wyroby medyczne,
- koszty bezpośrednie niemedyczne:
  - transport pacjenta do ośrodka zdrowia,
  - dostosowanie mieszkania i samochodu,
  - inne potrzeby pacjenta wynikające z SMA,
- koszty pośrednie:
  - utrata produktywności,
  - opieka nieformalna.

W pierwotnej wersji globalnego modelu przedłożonej do oceny NICE założono, że stan A (z definicji odpowiadający populacji osób normalnie się rozwijających) nie wiąże się z dodatkowymi kosztami opieki wynikającymi z SMA. Jednakże w raporcie ERG (*Edwards 2020* [27]) podejście to zostało zakwestionowane. Eksperci kliniczni grupy ERG stwierdzili, że nie jest zasadne oczekiwać, że pacjent, który osiągnął zdolność chodzenia będzie rozwijać się normalnie. Podkreślili także, że nie ma długoterminowych danych sugerujących, że tak się stanie i w związku z tym pacjenci z tej grupy nadal przypuszczalnie mieliby niektóre problemy zdrowotne związane z SMA. W związku z powyższym w analizie podstawowej założono, że koszty w stanie A będą równe kosztom w stanie B. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym przyjęto, że stan A będzie wiązał się z ponoszeniem wyłącznie kategorii kosztów takich jak: konsultacje lekarskie, rehabilitacja i fizjoterapia, przyjmując przy tym wysokość wyżej wymienionych kategorii kosztów na poziomie wartości oszacowanych dla stanu B.

W celu określenia zużycia zasobów i częstotliwości wizyt/zabiegów i innych świadczeń wykorzystano dane prezentowane w raporcie HTA dla NUS [4]. W razie potrzeby uzupełniono dane o informacje zawarte w raporcie Fundacji SMA „Opieka nad chorymi z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA)" [41]. W przypadku, gdy dane były niekompletne lub niemożliwe do wykorzystania ze względu na różnice w modelowaniu między analizą dla NUS a niniejszą analizą, przyjmowano założenia oraz dane źródłowe za autorami globalnego modelu.

Dla niektórych kategorii kosztowych dysponowano danymi określającymi wysokość kosztu, bez danych pozwalających oszacować zużycie zasobów (m.in. rezultaty ankiet przeprowadzonych wśród rodzin przez Fundację SMA na potrzeby raportu HTA dla NUS [4]). W takim przypadku przeskalowano wielkość kosztu przez wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS). Szczegółowe dane źródłowe dotyczące inflacji zamieszczono w załączniku (rozdział 2.5).

Koszty bezpośrednie medyczne z perspektywy płatnika publicznego

W niniejszym rozdziale omówiono szczegółowe założenia i obliczenia dotyczące oszacowań kosztów bezpośrednich medycznych z perspektywy płatnika publicznego.

- **Wentylacja mechaniczna**

Zgodnie z założeniem dostosowywanego modelu, pacjenci w stanie E wymagają przewlekłej wentylacji mechanicznej metodą inwazyjną lub wentylacji nieinwazyjnej (NIV, ang. *non-invasive ventilation*) powyżej 16 godzin na dobę. Pacjenci przypisani do pozostałych stanów w modelu (D-B) wymagają z założenia wentylacji metodą nieinwazyjną poniżej 16 h na dobę lub nie wymagają jej wcale. W modelu ekonomicznym uwzględniono przy tym wentylację zarówno w warunkach domowych, jak i w warunkach szpitalnych.

W analizie ekonomicznej dla NUS [2], stanowiącej podstawę niniejszej analizy kosztów, odsetek pacjentów, u których zachodzi konieczność wentylacji mechanicznej, określono na podstawie badania przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Model ekonomiczny oceniający efektywność kosztową NUS nie ma odrębnego stanu dedykowanego konieczności stałej wentylacji mechanicznej, zatem w oszacowaniach kosztowych dla poszczególnych typów SMA zawarty jest sumaryczny koszt wentylacji metodą inwazyjną i nieinwazyjną. Uwzględniono przy tym wyłącznie wentylację w warunkach domowych.

Z powodu tych rozbieżności, oszacowania zużycia zasobów w zakresie wentylacji mechanicznej dokonano w oparciu o metodykę i źródła danych określone w globalnym modelu ekonomicznym.

Jak wspomniano we wstępie, do każdego stanu zdrowia w modelu odpowiadającego typom SMA (od E do B) przypisano odsetek pacjentów wymagających wentylacji. Dla stanu E odsetek ten wynosi 100% i równocześnie tylko w stanie E dopuszczona jest możliwość wentylacji metodą inwazyjną (poprzez tracheostomię).

Proporcję między stałą wentylacją nieinwazyjną, a tracheostomią w stanie E określono na podstawie publikacji *Modrzejewska 2021* [62] prezentującej wyniki leczenia nusinersenem w trzech polskich ośrodkach w ramach programu wczesnego dostępu. Odsetek pacjentów wymagających wentylacji metodą nieinwazyjną poniżej 16h/dobę w stanach D-B określono na podstawie badania kosztowego UK HCRU [22]. W tabeli poniżej zestawiono odsetek pacjentów wymagających wentylacji przypisany do każdego stanu modelu.

Tabela 48. Odsetek pacjentów wymagających wentylacji w poszczególnych stanach zdrowia

Parametr	Stan E		Stan D	Stan C	Stan B
	Tracheostomia	NIV>16h/dobę	NIV<16h/dobę	NIV<16h/dobę	NIV<16h/dobę
Odsetek pacjentów	76%	24%	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Udział procentowy pacjentów korzystających z opieki w warunkach domowych i szpitalnych (z podziałem na oddział intensywnej terapii i oddział ogólny) w stosunku do pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej w danym stanie zdrowia, określono w globalnym modelu na podstawie informacji uzyskanych od brytyjskich ekspertów klinicznych. Dane te wykorzystano również w niniejszej analizie (Tabela 49).

Tabela 49. Udział procentowy pacjentów wentylowanych w warunkach domowych i szpitalnych w stosunku do wszystkich pacjentów wymagających wentylacji – według opinii brytyjskich ekspertów klinicznych

Miejsce wentylacji	Stan E		Stan D	Stan C	Stan B
	Tracheostomia	NIV>16h/dobę	NIV<16h/dobę	NIV<16h/dobę	NIV<16h/dobę
Oddział intensywnej terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oddział ogólny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W warunkach domowych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszt wentylacji mechanicznej w warunkach domowych

Koszt wentylacji mechanicznej w warunkach domowych przyjęto jako „Świadczenie zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie" (kod zakresu świadczeń: 14.2141.029.04) na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 55/2022/DSOZ [100]. W ramach tego zakresu świadczeń wyróżniono dwa produkty dedykowane dzieciom wymagającym wentylacji mechanicznej metodą inwazyjną albo metodą nieinwazyjną. Wartość świadczenia określono w oparciu o taryfę punktową. Taryfy zostały ustalone w odniesieniu do świadczenia bazowego, tj. „osobodnia za świadczenia pielęgniarskie w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej dla pacjentów przebywających pod różnymi adresami zamieszkania", któremu przyporządkowano wartość taryfy równą 1 punkt. Przyjęto wycenę punktową dla produktu: świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej - dla dzieci wentylowanych mechanicznie.

Szczegóły obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Koszt wentylacji mechanicznej w warunkach domowych

Nazwa i kod produktu rozliczeniowego	Taryfa [punkty]	Wycena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Osobodzień zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie **metodą inwazyjną** (5.15.00.0000174)	5,57	41,58	231,60
Osobodzień zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie **metodą nieinwazyjną** w przypadku dzieci i młodzieży do ukończenia 18. roku życia bez względu na czas trwania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (5.15.00.0000175)	5,08		211,23

* wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [44] dla kodów zakresu świadczeń: 14.2141.029.04 (woj. małopolskie), szczegóły Tabela 139

Świadczenie to jest realizowane w większości przypadków przez ośrodki wentylacji domowej. Do obowiązków zespołu długoterminowej opieki domowej należy zapewnienie niezbędnego sprzętu medycznego do wentylacji (w tym rurki tracheostomijne, filtry, pulsoksymetry, respiratory), a także opieki lekarskiej i pielęgniarskiej. W przypadku pacjentów wymagających ciągłej wentylacji inwazyjnej pacjent może liczyć na 1 wizytę lekarską, 2 wizyty pielęgniarki oraz 2 wizyty fizjoterapeuty w tygodniu [89].

Koszt wentylacji mechanicznej w warunkach szpitalnych

Przyjęto założenie, że wentylacja mechaniczna w warunkach szpitalnych w oddziale ogólnym jest rozliczana w ramach grupy JGP D52 (Niewydolność oddechowa). Koszt hospitalizacji określono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 190/2023/DSOZ [95].

Koszt hospitalizacji pacjentów wymagających pobytu w oddziale intensywnej terapii określono na podstawie wyceny punktowej za osobodzień dla świadczenia „Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena wg skali TISS-28 dla dzieci - 16 pkt" (kod produktu: 5.53.01.0006016) określonej w zarządzeniu Prezesa NFZ nr 1/2022/DSOZ [94]. Koszt punktu rozliczeniowego dla OAiIT został przyjęty zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej z dnia 5 czerwca 2023 roku [70]. Minister Zdrowia zatwierdził do realizacji rekomendacje uwzględnione w wariancie nr 3 [61], który w ramach zakresu nr 6 obejmował świadczenie 03.4260.040.02 „anestezjologia i intensywna terapia – hospitalizacja" z ceną jednostki rozliczeniowej wynoszącą 1,72 PLN [70].

Dodatkowo do kosztu hospitalizacji w oddziale zwykłym lub oddziale intensywnej terapii doliczony został w oparciu o zarządzenie Prezesa NFZ nr 190/2023/DSOZ [95] koszt świadczenia „Przewlekła wentylacja pacjenta w oddziale" (kod produktu: 5.52.01.0000243).

Tabela 51. Koszty jednostkowe wentylacji mechanicznej w warunkach szpitalnych

Kod produktu	Nazwa grupy JGP / świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Uwagi
5.51.01.0004052	DS2 – Niewydolność oddechowa	2 835	1,65*	4 677,75	Za hospitalizację
5.53.01.0004016	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena wg skali TISS-28 dla dzieci - 16 pkt	749	1,72	1 288,28	Za osobodzień
5.52.01.0000243	Przewlekła wentylacja pacjenta w oddziale	337	1,65*	556,05	Za osobodzień

* wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [44], szczegóły Tabela 139

Na potrzeby dalszych oszacowań przyjęto, że średnia liczba dni hospitalizacji jest równa medianie długości hospitalizacji dla świadczenia „Przewlekła wentylacja pacjenta w oddziale", wynoszącej 16 dni w 2022 roku [79].

W przypadku pacjentów wymagających wentylacji w warunkach szpitalnych założono, że po hospitalizacji pacjenci przenoszeni są do zakładów pielęgnacyjno-opiekuńczych bądź opiekuńczo-leczniczych (ZPO/ZOL) dla przewlekle wentylowanych. Koszt osobodnia pobytu w ZPO/ZOL określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 55/2022/DSOZ [100] jako „świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym dla dzieci wentylowanych mechanicznie / opiekuńczo – leczniczym dla dzieci wentylowanych mechanicznie" (kod zakresu świadczeń: 14.5171.029.04). Szczegółowe koszty jednostkowe zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Koszt wentylacji mechanicznej w ZPO/ZOL

Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość [punkty]	Taryfa** [punkty]	Wycena punktu [PLN]*	Koszt świadczenia [PLN]
5.15.00.0000168	Osobodzień pobytu w ZPO/ZOL dla dzieci wentylowanych mechanicznie	-	14,44	48,48	700,05
5.15.00.0000195	Osobodzień pobytu w ZPO/ZOL dla dzieci wentylowanych mechanicznie i żywionych dojelitowo	17,90	-	48,48	867,79
5.15.00.0000196	Osobodzień pobytu w ZPO/ZOL dla dzieci wentylowanych mechanicznie i żywionych pozajelitowo	21,49	-	48,48	1 041,84

* wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [60] dla kodu zakresu świadczeń: 14.5171.029.04, szczegóły Tabela 139

** taryfy zostały ustalone w odniesieniu do świadczenia bazowego, tj. „osobodnia za świadczenia pielęgniarskie w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej dla pacjentów przebywających pod różnymi adresami zamieszkania", któremu przyporządkowano wartość taryfy równą 1 punkt

Na potrzeby obliczeń założono, że wszyscy pacjenci w stanie E i D, którzy znajdują się w ZPO/ZOL wymagają równocześnie żywienia sztucznego, natomiast pacjenci w pozostałych stanach zdrowia nie wymagają wspomagania żywienia. Stosunek liczby osobodni żywienia dojelitowo do liczby osobodni żywienia pozajelitowo przyjęto na poziomie wartości dla SMA typu 1 (tj. 310 vs 4, por. oszacowanie kosztów sztucznego żywienia).

Podsumowanie

Roczny koszt wentylacji mechanicznej oszacowany dla każdego stanu zdrowia zestawiono w tabeli poniżej. Dla stanu E zsumowano koszty wentylacji inwazyjnej i nieinwazyjnej (Tabela 53).

Tabela 53. Wentylacja mechaniczna – średni roczny koszt opieki nad pacjentem

Stan zdrowotny	Oddział intensywnej terapii i ZPO/ZOL [PLN]	Oddział ogólny i ZPO/ZOL [PLN]	W warunkach domowych [PLN]	Łączny koszt [PLN]
E	37 297	83 873	51 529	172 699
D	13 998	13 329	58 326	85 653
C	7 672	7 226	38 884	53 782
B	0	0	15 430	15 430

- **Hospitalizacja**

W ankiecie opracowanej na potrzeby raportu HTA dla NUS pytano ekspertów klinicznych o średnią liczbę hospitalizacji w roku przypadającą na jednego pacjenta z SMA typu 1, 2 lub 3. Założono, że hospitalizacja wiąże się ze średnim kosztem 6 727,07 PLN. W oparciu o ten koszt oraz sumaryczne koszty hospitalizacji raportowane w analizie ekonomicznej dla NUS oszacowano średnią liczbę hospitalizacji w roku w zależności od typu SMA.

Tabela 54. Liczba hospitalizacji w ciągu roku na pacjenta – dane z analizy ekonomicznej dla NUS

Typ	Koszt hospitalizacji [PLN]	Roczny koszt [PLN]	Oszacowana roczna liczba hospitalizacji na pacjenta
SMA 1	6 727,07	28 830,31	4,29
SMA 2		12 108,73	1,80
SMA 3		6 054,37	0,90

W analizie ekonomicznej dla NUS przyjęto założenie, że hospitalizacje te odbywają się w ramach grupy JGP A30 (Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni) lub A86 (Choroby neuronu ruchowego) i będą obejmowały również szczegółowe badania diagnostyczne. Tymczasem w badaniu kosztowym przeprowadzonym na potrzeby firmy AveXis, eksperci wskazali, że najczęstszą przyczyną hospitalizacji pacjentów z SMA są infekcje dróg oddechowych [22]. W ramach niniejszej analizy założono zatem, że hospitalizacje te będą odbywały się w ramach grupy JGP P04 – Choroby dolnych dróg oddechowych.

Koszt hospitalizacji określono na podstawie na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 190/2023/DSOZ [95]:

Tabela 55. Średni jednostkowy koszt hospitalizacji związanej z infekcjami dróg oddechowych

Kod produktu	Nazwa grupy JGP / świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
5.51.01.0014004	P04 Choroby dolnych dróg oddechowych	3 476	1,65*	5 735,40

* wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [44] dla kodów zakresu świadczeń: 03.4401.030.02 (woj. małopolskie), szczegóły Tabela 139

Roczny koszt hospitalizacji pacjenta z SMA typu 1 przypisano do stanu E oraz D, pacjenta z SMA typu 2 – do stanu C, pacjenta z SMA typu 3 – do stanu B. Szczegóły oszacowań zamieszczono poniżej:

Tabela 56. Wentylacja mechaniczna – średni roczny koszt opieki nad pacjentem

Stan zdrowotny	Średnia roczna liczba hospitalizacji na pacjenta	Koszt roczny [PLN]
E	4,29	24 580
D	4,29	24 580
C	1,80	10 324
B	0,90	5 162

W analizie ekonomicznej dla NUS uwzględniono ponadto operacje skoliozy (modelowane jako odrębne zdarzenie kliniczne) oraz zabiegi związane z leczeniem refluksu.

Zgodnie z oszacowaniami w ramach analizy ekonomicznej dla NUS, średni koszt operacji skoliozy wynosił około 17 008 PLN w roku 2017. Odsetki pacjentów operowanych w Polsce wynoszą odpowiednio około 10%, 25% oraz 13% dla SMA typu 1, 2 oraz 3 (na podstawie posteru konferencyjnego *Łusakowska 2019* [56]). Oznacza to, że operacja skoliozy wiąże się z poniesieniem jednorazowo kosztu nie przekraczającego 1700 PLN – 4200 PLN (w zależności od typu SMA) w przeliczeniu na jednego pacjenta. Koszt ten jest pomijalnie niski, zatem – biorąc pod uwagę ograniczenia techniczne modelu ekonomicznego, w którym nie przewidziano kosztów jednorazowych w ramach standardowej opieki medycznej związanej z SMA – koszt operacji skoliozy nie został uwzględniony w niniejszej analizie.

Według raportu HTA dla NUS oszacowanie kosztów leczenia refluksu oparto na wynikach badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. W ankiecie poproszono o wskazanie odsetka pacjentów wymagających leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego w zależności od typu SMA oraz o najczęściej stosowaną terapię w leczeniu refluksu u chorych na SMA. Koszt jednostkowy zabiegu leczenia refluksu oszacowano na podstawie statystyk NFZ dla grup JGP F04 (Diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego) oraz F07 (Choroby przełyku), otrzymując wartość ok. 1 835 PLN. Równocześnie łączny roczny koszt związany z zabiegiem refluksu w SMA typu 1 oszacowano na blisko 285 tys. PLN. Można zatem przypuszczać, że autorzy raportu HTA dla NUS nie wyszczególnili w treści raportu wszystkich danych i założeń, które posłużyły im do oszacowania rocznych kosztów związanych z leczeniem refluksu (lub koszt ten jest zawyżony). Z tego względu oraz biorąc pod uwagę brak danych pozwalających oszacować odsetek pacjentów z SMA (w podziale na typy) w Polsce wymagających leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego, kategoria ta nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

- **Konsultacje lekarskie**

W rdzeniowym zaniku mięśni zaleca się wprowadzenie wielodyscyplinarnej opieki koordynowanej przez neurologa lub neurologa dziecięcego. W oszacowaniach w analizowanej kategorii kosztowej uwzględniono wyłącznie koszt wizyty u neurologa, podobnie jak w analizie ekonomicznej dla NUS.

W celu oszacowania średniej liczby wizyt u neurologa w ciągu roku na pacjenta wykorzystano dane dostępne w analizie ekonomicznej dla NUS, dotyczące kosztów jednostkowych i rocznych:

Tabela 57. Liczba wizyt w poradni neurologicznej w ciągu roku na pacjenta – dane z analizy ekonomicznej dla NUS

Typ	Koszt wizyty u neurologa [PLN]	Roczny koszt [PLN]	Oszacowana roczna liczba wizyt
SMA 1	31,43	83,31	2,7
SMA 2		72,29	2,3
SMA 3		56,57	1,8

Przyjęto, że wizyty u neurologa dziecięcego są rozliczane jako świadczenie specjalistyczne 1-go typu. Wycenę przeprowadzono w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ [97]. Koszt świadczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Koszt jednostkowy wizyty u neurologa

Nazwa świadczenia	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalnych	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Porada specjalistyczna - neurologia dziecięca	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,60*	70,40

* wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [44] dla kodów zakresu świadczeń: 02.1221.001.02 (woj. małopolskie), szczegóły Tabela 139

Zgodnie z założeniem analizy, koszt konsultacji lekarskich ponoszony na pacjenta z SMA typu 1 przypisano do stanu D, koszt oszacowany na pacjenta z SMA typu 2 – do stanu C, a koszt na pacjenta z SMA typu 3 – do stanu B. W przypadku stanu E (stała wentylacja mechaniczna) założono, że liczba wizyt w poradni neurologicznej w ciągu roku będzie równa zero. Pacjenci w stanie E mają zapewnioną opiekę lekarską w ramach długoterminowej opieki związanej z koniecznością przewlekłej wentylacji mechanicznej.

Tabela 59. Konsultacje lekarskie – średni koszt opieki nad pacjentem w ciągu roku

Stan zdrowotny	Liczba wizyt w poradni neurologicznej w ciągu roku na pacjenta	Koszt roczny [PLN]
E	0	0
D	2,7	186,61
C	2,3	161,92
B	1,8	126,71

- **Sztuczne żywienie**

W ramach tej kategorii uwzględniono żywienie dojelitowe i pozajelitowe w warunkach domowych. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2023 poz. 870 z późn. zm. [67]), kwalifikacja do sztucznego żywienia odbywa się podczas hospitalizacji. Każdy pacjent jest poddawany przesiewowym badaniom oceniającym stan odżywienia podczas hospitalizacji (par. 6 ust. 1 rozporządzenia). Z tego względu koszt kwalifikacji do żywienia dojelitowego lub pozajelitowego nie stanowi dodatkowego kosztu – przyjęto założenie, że pacjent został skierowany do tego typu żywienia w warunkach domowych przy okazji wcześniejszej hospitalizacji.

Dane w analizie ekonomicznej dla NUS ocenionej przez AOTMiT dotyczące kosztów jednostkowych i rocznych w 2016 roku ponoszonych na żywienie dojelitowe i pozajelitowe w warunkach domowych pozwalają na wyznaczenie średniej liczby osobodni żywienia sztucznego wśród pacjentów z SMA.

Tabela 60. Liczba osobodni sztucznego żywienia w ciągu roku na pacjenta – dane z analizy ekonomicznej dla NUS

Typ	Koszt wizyty u neurologa [PLN]	Roczny koszt [PLN]	Oszacowana roczna liczba wizyt
Żywienie dojelitowe w warunkach domowych			
SMA 1	87,7	27 221,4	310,4
SMA 2		3 202,5	36,5
SMA 3		106,8	1,2
Żywienie pozajelitowe w warunkach domowych			
SMA 1	383,6	1 401,1	3,7
SMA 2		0,0	0,0
SMA 3		0,0	0,0

Koszt osobodnia żywienia pozajelitowego i dojelitowego w warunkach domowych przyjęto jako świadczenia „żywienie pozajelitowe dzieci w warunkach domowych" (kod produktu: 5.10.00.0000008) oraz „żywienie dojelitowe w warunkach domowych" (kod produktu: 5.10.00.0000050) na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 68/2023/DSOZ [98].

Tabela 61. Koszt żywienia sztucznego w warunkach domowych – za osobodzień

Nazwa świadczenia	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalnych	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt świadczenia za osobodzień [PLN]
5.10.00.0000050	Żywienie dojelitowe w warunkach domowych	92	1,40*	128,80
5.10.00.0000008	Żywienie pozajelitowe dzieci w warunkach domowych	402	1,54	619,08

* wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [44] dla kodów zakresu świadczeń: 11.0000.048.02 oraz 11.0000.047.02 (woj. małopolskie), szczegóły Tabela 139

Uwzględniając powyższe koszty i liczbę osobodni żywienia sztucznego z podziałem na typ SMA, oszacowano średni roczny koszt żywienia sztucznego przypadający na pacjenta. Przyjęto przy tym założenie, że pacjenci w stanie E (konieczność stałej wentylacji mechanicznej) wymagają żywienia sztucznego przez cały czas pozostawania w tym stanie, przy czym dla żywienia dojelitowego liczbę osobodni zmniejszono o liczbę osobodni wentylacji pacjentów w warunkach szpitalnych.

Tabela 62. Żywienie dojelitowe /pozajelitowe – średni roczny koszt opieki nad pacjentem

Stan zdrowotny	Żywienie dojelitowe [PLN]	Żywienie pozajelitowe [PLN]	Łączny koszt roczny [PLN]
E	44 429	2 663	47 092
D	39 979	2 261	42 240
C	4 703	0	4 703
B	157	0	157

- **Rehabilitacja i fizjoterapia**

Ze względu na charakter rozważanego problemu zdrowotnego, opieka rehabilitacyjna stanowi jedną z podstawowych potrzeb chorych na SMA. Praktycznie każda osoba z rdzeniowym zanikiem mięśni wymaga stałej pomocy rehabilitanta w celu zachowania jak najdłużej sprawności. W Polsce pacjentom z SMA przysługuje rehabilitacja lecznicza w warunkach domowych lub rehabilitacja w ośrodku/oddziale dziennym w ramach świadczeń gwarantowanych. Ponadto pacjenci z SMA mają możliwość skorzystania ze stacjonarnej rehabilitacji neurologicznej w szpitalu.

W ankiecie skierowanej do ekspertów klinicznych przeprowadzonej na potrzeby raportu HTA dla NUS pytano o odsetek pacjentów rehabilitowanych w ośrodku/oddziale dziennym, w domu oraz w ramach stacjonarnej rehabilitacji neurologicznej. Poproszono także o wskazanie średniej liczby dni rehabilitacji w ośrodku/oddziale dziennym oraz średniej liczby domowych porad lekarskich i wizyt/zabiegów fizjoterapeutycznych w ciągu roku.

Na podstawie danych (kosztów rocznych i jednostkowych) dostępnych w analizie ekonomicznej dla NUS możliwe było oszacowanie średniej liczby dni rehabilitacji w ośrodku/oddziale dziennym oraz odsetków pacjentów korzystających z rehabilitacji w warunkach stacjonarnych. Wysokość kosztu jednostkowego dla rehabilitacji stacjonarnej przyjęta w analizie ekonomicznej dla NUS wskazuje na to, że do obliczenia kosztu na dzień założono maksymalną liczbę dni pobytu w ośrodku stacjonarnym rehabilitacji neurologicznej, która podlega finansowaniu przez płatnika publicznego, tj. 63 dni. W niniejszej analizie przyjęto takie samo założenie. Oszacowane na podstawie raportu HTA dla NUS liczby dni rehabilitacji w ośrodku dziennym oraz w warunkach stacjonarnych przypadające średnio na jednego pacjenta w ciągu roku zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 63. Roczna liczba dni rehabilitacji w ośrodku/oddziale dziennym na pacjenta – dane z analizy ekonomicznej dla NUS

Typ	Dzienny koszt [PLN]	Roczny koszt [PLN]	Oszacowana liczba dni rehabilitacji w ośrodku dziennym
SMA 1	73,50	311,15	4,23
SMA 2		2 579,85	35,10
SMA 3		1 146,60	15,60

Tabela 64. Roczna liczba dni stacjonarnej rehabilitacji neurologicznej na pacjenta – dane z analizy ekonomicznej dla NUS

Typ	Koszt leczenia (63 dni pobytu) [PLN]	Roczny koszt [PLN]	Oszacowana liczba dni stacjonarnej rehabilitacji neurologicznej
SMA 1	13 482	674,10	3,15
SMA 2		11 459,70	53,55
SMA 3		6 066,90	28,35

Zgodnie z ogólnym założeniem modelu, oszacowania właściwe dla SMA typu 1, 2 i 3 przypisano odpowiednio stanom D, C oraz B. W przypadku stanu E (konieczność stałej wentylacji mechanicznej) założono, że pacjenci nie będą korzystać z rehabilitacji w ośrodku dziennym ani w warunkach stacjonarnych.

Tabela 65. Liczba dni rehabilitacji finansowanej ze środków publicznych w zależności od stanu zdrowia w ciągu roku

Stan zdrowotny	Liczba dni rehabilitacji w ośrodku dziennym	Liczba dni stacjonarnej rehabilitacji neurologicznej
E	0	0
D	4,23	3,15
C	35,10	53,55
B	15,60	28,35

Dzienny koszt rehabilitacji w ośrodku/oddziale dziennym oraz koszt rehabilitacji stacjonarnej określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 7/2023/DSOZ [99] oraz Zarządzenia Prezesa NFZ nr 195/2020/DSOZ [96] w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza oraz programy

zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką. Przyjęto wartość średnią dla świadczenia dedykowanego dzieciom do ukończenia 7 r.ż. oraz dzieciom od rozpoczęcia 8 r.ż. do ukończenia 18 r.ż. Szczegóły oszacowań zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 66. Koszty jednostkowe rehabilitacji w ośrodku/oddziale dziennym – za osobodzień

Nazwa świadczenia	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalnych	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt świadczenia za osobodzień [PLN]
5.11.02.9000045	osobodzień w ośrodku/oddziale dziennym w rehabilitacji dzieci w wieku do ukończenia 7 r. ż. z zaburzeniami wieku rozwojowego	77	1,93*	169,84
5.11.02.9000046	osobodzień w ośrodku/oddziale dziennym w rehabilitacji dzieci w wieku od rozpoczęcia 8 r. ż do ukończenia 18 r. ż. z zaburzeniami wieku rozwojowego	99		

* wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [44] dla kodów zakresu świadczeń 05.2300.021.02 (woj. małopolskie), szczegóły Tabela 139

Tabela 67. Koszt jednostkowy stacjonarnej rehabilitacji neurologicznej – za osobodzień

Nazwa świadczenia	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalnych	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt świadczenia za osobodzień [PLN]
5.11.02.9100032	RNOS01 - Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowe w szpitalu - kategoria I	220	2,09*	459,80

* wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [44] dla kodów zakresu świadczeń 05.4306.300.02 (woj. małopolskie), szczegóły Tabela 139

W przypadku rehabilitacji w warunkach domowych w analizie ekonomicznej dla NUS prezentowano łączny koszt domowych porad lekarskich i wizyt fizjoterapeutycznych ponoszony przez płatnika publicznego:

Tabela 68. Roczny koszt domowych porad lekarskich i wizyt fizjoterapeutycznych na pacjenta – dane z analizy ekonomicznej dla NUS

Typ	Koszt porady lekarskiej [PLN]	Koszt wizyty fizjoterapeutycznej [PLN]	Roczny koszt [PLN]
SMA 1	34,56	17,28	1 156,77
SMA 2			491,25
SMA 3			69,98

Koszty jednostkowe dotyczące porad lekarskich oraz wizyt fizjoterapeutycznych w warunkach domowych aktualne na dzień zakończenia niniejszej analizy określone są w Zarządzeniu Prezesa NFZ nr 7/2023/DSOZ [99]. Koszt porady lekarskiej w warunkach domowych jest w przybliżeniu dwukrotnie wyższy niż koszt wizyty fizjoterapeutycznej w warunkach domowych, podobnie jak miało to miejsce w czasie przeprowadzania obliczeń na potrzeby raportu HTA dla NUS

Tabela 69. Koszty jednostkowe rehabilitacji w warunkach domowych

Nazwa świadczenia	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalnych	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt świadczenia za osobodzień [PLN]
5.11.00.0000002	Porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych	41	1,25	51,25
5.11.00.0000004	Wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych	21	1,25	26,25

* wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [44] dla kodów zakresu świadczeń 05.1310.209.02 2 (woj. małopolskie), szczegóły Tabela 139

Opisaną powyżej zależność między wyceną porady lekarskiej a wizytą fizjoterapeutyczną wykorzystano w oszacowaniach kosztu rocznego ponoszonego przez płatnika publicznego na rehabilitację w warunkach domowych. Przy zachowaniu warunku, że koszt wizyty fizjoterapeutycznej (A) jest dwukrotnie niższy niż koszt

porady lekarskiej, wzrost kosztu wizyty fizjoterapeutycznej o wartość X powoduje wzrost kosztu rocznego (równego K) o wartość X·K/A. Rezultaty oszacowań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Roczny koszt domowych porad lekarskich i wizyt fizjoterapeutycznych na pacjenta – oszacowanie w zależności od typu SMA

Typ	Koszt porady lekarskiej [PLN]	Koszt wizyty fizjoterapeutycznej [PLN]	Roczny koszt [PLN]
SMA 1	51,25	26,25	1 757,25
SMA 2			746,26
SMA 3			106,31

Zgodnie z ogólnym założeniem modelu, oszacowania właściwe dla SMA typu 1, 2 i 3 przypisano odpowiednio stanom D, C oraz B. Pacjenci w stanie E znajdują się z założenia pod opieką ośrodków wentylacji domowej lub wymagają wentylacji w warunkach szpitalnych (por. oszacowanie kosztu wentylacji mechanicznej). Ośrodki wentylacji domowej zapewniają regularne wizyty fizjoterapeuty oraz wizyty lekarskie. W związku z tym przyjęto założenie, że pacjenci w stanie E mają zapewnioną rehabilitację w warunkach domowych w ramach świadczenia długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie.

W poniższej tabeli zestawiono średnie roczne koszty ze względu na typ rehabilitacji i stan zdrowia, w jakim znajduje się pacjent:

Tabela 71. Rehabilitacja – średni roczny koszt opieki nad pacjentem finansowanej ze środków publicznych

Stan zdrowotny	Rehabilitacja w ośrodku /oddziale dziennym [PLN]	Rehabilitacja w warunkach stacjonarnych [PLN]	Rehabilitacja w warunkach domowych [PLN]	Suma
E	0	0	0	0
D	718,99	1 448,37	1 757,25	3 924,61
C	5 961,38	24 622,29	746,26	31 329,93
B	2 649,50	13 035,33	106,31	15 791,14

- **Wyroby medyczne**

Zgodnie z raportem Fundacji SMA „Opieka nad chorymi z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA)" [42], na liście wyrobów medycznych wspomagających codzienne funkcjonowanie chorych na SMA znajdują się wózki inwalidzkie, pulsoksymetry, respiratory, koflatory, ssaki, ortezy, gorsety, resuscytatory, materace do rehabilitacji, pionizatory i aparaty tlenowe. Pacjenci mają możliwość wypożyczenia niektórych sprzętów medycznych, inne natomiast muszą zakupić, mają przy tym możliwość uzyskania dofinansowania z Narodowego Funduszu Zdrowia na zakup sprzętu medycznego. Co najmniej 70% ankietowanych rodzin potwierdziło korzystanie przez chorego członka rodziny z wózka inwalidzkiego, pulsoksymetru, respiratora oraz koflatora. Spośród osób używających wózki inwalidzkie, ortezy, gorsety oraz pionizatory, 100% nabyło wymienione sprzęty w drodze zakupu, przy czym dofinansowanie do tych sprzętów otrzymało od 57% do 81% gospodarstw domowych. Respiratory, ssaki oraz aparaty tlenowe mogą zostać zapewnione pacjentom w ramach długoterminowej domowej wentylacji mechanicznej [90].

Tabela 72. Sprzęt medyczny wspomagający osoby z SMA – wg raportu Fundacji SMA

Sprzęt medyczny	Odsetek używających pacjentów	Źródło pochodzenia: % zakupionych	Dofinansowanie: % gospodarstw, które skorzystały
Wózek inwalidzki	91%	100%	81%
Pulsoksymetr	78%	55%	28%
Respirator*	74%	47%	35%
Koflator	70%	75%	13%
Ssak*	65%	58%	29%
Orteza	65%	100%	77%

Sprzęt medyczny	Odsetek używających pacjentów	Źródło pochodzenia: % zakupionych	Dofinansowanie: % gospodarstw, które skorzystały
Gorset	57%	100%	69%
Resuscytator	48%	54%	27%
Materac do rehabilitacji	48%	92%	0%
Pionizator	35%	100%	57%
Aparat tlenowy*	26%	67%	29%

* może zostać zapewniony w ramach długoterminowej domowej wentylacji mechanicznej [90]

W celu uzyskania dofinansowania z Narodowego Funduszu Zdrowia na zakup sprzętu medycznego wymagane jest zlecenie od osoby uprawnionej do wystawiania zlecenia na zaopatrzenie w wyroby medyczne. Wykaz wyrobów medycznych ogłaszany jest w drodze rozporządzenia Ministra Zdrowia, w którym wskazuje się także limit finansowania danego wyrobu ze środków publicznych, wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania, kryteria przyznawania, okres użytkowania, limit cen napraw oraz osoby uprawnione do wystawienia zlecenia na dany wyrób medyczny.

W analizie ekonomicznej dla NUS uwzględniono dofinansowanie ze środków publicznych wózków inwalidzkich, ortez i pionizatorów, przyjmując poziom finansowania według obowiązującego wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie, który został opublikowany w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz. U. 2021 poz. 1691 z późn. zm. [76]).

W ramach niniejszej analizy uwzględniono dofinansowanie płatnika publicznego do wózków inwalidzkich, ortez, pionizatorów oraz gorsetów korekcyjnych do leczenia skolioz lub kyfoz, uwzględniając tym samym wszystkie wyroby medyczne istotne dla pacjentów z SMA.

Na potrzeby obliczeń przyjęto następujące założenia:

- koszt NFZ ustalono na poziomie wysokości limitu finansowania,
- nie uwzględniono kosztów ewentualnych napraw,
- założono możliwie najczęstszą wymianę sprzętu, według okresu użytkowania wskazanego w rozporządzeniu MZ,
- założono, że zlecenie na dany wyrób medyczny będzie wystawiane pacjentom w ramach rutynowych wizyt i nie stanowi dodatkowego kosztu.

Spośród wózków inwalidzkich wymienionych w wykazie wyrobów medycznych wybrano pozycję o numerze porządkowym 131: wózek inwalidzki specjalny dziecięcy (np. wózek inwalidzki o napędzie elektrycznym, wózek stabilizujący plecy i głowę, wózek z funkcją pionizacji), z wyłączeniem wózka inwalidzkiego toaletowego, ponieważ użycie tego rodzaju wózków wskazali ankietowani w raporcie Fundacji SMA [41]. Spośród ortez wybrano ortezę reciprokalną – jedyną, której kryterium przyznania stanowi m.in. rdzeniowy zanik mięśni.

W poniższej tabeli zestawiono wyroby medyczne uwzględnione w obliczeniach, dofinansowane przez płatnika publicznego:

Tabela 73. Wyroby medyczne dofinansowane przez NFZ uwzględnione w obliczeniach

Wyrób medyczny	Limit dofinansowania NFZ [PLN]	Okres użytkowania (lata)	Specjalista wystawiający zlecenie
Gorset korekcyjny do leczenia skolioz lub kyfoz	1600	0,5	ortopeda/lekarz rehabilitacji
Pionizator	2000	5	neurolog
Orteza reciprokalna z umożliwieniem ruchu w stawach skokowych i kolanowych	3000	3	neurolog
Wózek inwalidzki	3000	3	neurolog

W analizie ekonomicznej dla NUS podano sumaryczny roczny koszt ponoszony przez płatnika publicznego na dofinansowanie wyrobów medycznych w zależności od typu SMA, zatem określenie średniego rocznego zużycia poszczególnych sprzętów medycznych nie było możliwe. Z tego względu odsetki pacjentów stosujących gorsety

korekcyjne, ortezy oraz wózki inwalidzkie określono na podstawie badania kosztowego UK HCRU. Pionizator nie został uwzględniony we wspomnianym badaniu, zatem przyjęto założenie, że odsetek pacjentów korzystających z tego wyrobu medycznego będzie wynosił 35% dla SMA typu 1 i 2 na postawie danych z raportu Fundacji SMA (przytoczonych w tabeli na początku rozdziału) oraz 0% dla SMA typu 3.

Tabela 74. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne wyroby medyczne w zależności od typu SMA

Wyrób medyczny	Odsetek stosujących pacjentów		
	SMA 1	SMA 2	SMA 3
Gorset	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pionizator	35,0%	35,0%	0,0%
Orteza	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wózek inwalidzki	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Roczne zużycie poszczególnych wyrobów medycznych oszacowano na podstawie powyższych odsetków oraz okresu użytkowania zdefiniowanego w rozporządzeniu Ministra Zdrowia. Koszt dofinansowania płatnika publicznego kosztu zakupu wyrobów medycznych ponoszony w ciągu roku zestawiono w tabeli poniżej

Tabela 75. Roczny koszt dofinansowania wyrobów medycznych przez płatnika publicznego na pacjenta

Stan zdrowotny	Gorset [PLN]	Pionizator [PLN]	Orteza [PLN]	Wózek inwalidzki [PLN]	Roczny łączny koszt [PLN]
E	1 437	140	565	0	2 142
D	1 437	140	565	0	2 142
C	2 189	140	904	564	3 797
B	915	9	977	562	2 463

Koszty bezpośrednie medyczne z perspektywy świadczeniobiorcy

Poniżej przedstawiono oszacowanie kosztów bezpośrednich medycznych ponoszonych przez pacjenta obejmujących:

- prywatne konsultacje lekarskie,
- prywatne zabiegi fizjoterapeutyczne lub rehabilitacyjne,
- koszt zakupu wyrobów medycznych.

W celu określenia powyższych kosztów wykorzystano dane dostępne w analizie ekonomicznej dla NUS [2]. W ramach wspomnianej analizy koszt prywatnych konsultacji lekarskich oraz wizyt/zabiegów fizjoterapeutycznych oszacowano na dwa sposoby: w oparciu o badanie przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych oraz na podstawie informacji uzyskanych od Fundacji SMA. W tabelach poniżej zestawiono rezultaty obu oszacowań dla kategorii koszty bezpośrednie medyczne z perspektywy świadczeniobiorcy zaprezentowane w raporcie HTA dla NUS. Wyniki ankiety przeprowadzonej przez Fundację SMA zaczerpnięto z analizy problemu decyzyjnego dla NUS [3].

Tabela 76. Roczne koszty bezpośrednie medyczne z perspektywy pacjenta według opinii ekspertów – dane z analizy ekonomicznej dla NUS [2]

Typ	Roczne koszty bezpośrednie medyczne (świadczeniobiorca) [PLN]
SMA 1	19 204
SMA 2	11 388
SMA 3	3 743

Tabela 77. Roczne koszty bezpośrednie medyczne z perspektywy pacjenta według Fundacji SMA – dane z analizy problemu decyzyjnego dla NUS [3]

Typ	Sprzęt medyczny [PLN]	Konsultacje lekarskie [PLN]	Zabiegi fizjoterapeutyczne [PLN]	Łącznie [PLN]
SMA 1	10 000	250-500*	30 000	40 375
SMA 2	7 000	500	30 000	37 500
SMA 3	3 000	500	30 000	33 500

*w dalszych obliczeniach przyjęto wartość środkową, tj. 375 PLN

Przytoczone powyżej dane wskazują na znaczne rozbieżności między oszacowaniami ekspertów klinicznych i rezultatami ankiety przeprowadzonej przez Fundację SMA wśród rodzin/opiekunów osób chorych na SMA. Przyczyną takiego stanu rzeczy może być różnica w postawieniu pytania: w przypadku ankiety wśród rodzin/opiekunów osób chorych na SMA poproszono o wskazanie wielkości wydatków ponoszonych na prywatne zabiegi fizjoterapeutyczne w ciągu roku, natomiast w pytaniu skierowanym do ekspertów klinicznych poproszono o wskazanie średniej liczby wizyt/zabiegów fizjoterapeutycznych finansowanych przez opiekunów w ciągu roku w kontekście wyłącznie rehabilitacji domowej. Można zatem przypuszczać, że ankietowani opiekunowie uwzględnili zarówno koszt prywatnej rehabilitacji w warunkach domowych, jak i w ośrodkach/oddziałach dziennych. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie wykorzystano dane oparte na opinii ekspertów (Tabela 76). Mając na uwadze niewielki wpływ uwzględnienia perspektywy wspólnej na wyniki analizy (w porównaniu do podstawowej perspektywy płatnika publicznego) odstąpiono od oszacowań opierających się na ankiecie przeprowadzonej przez Fundację SMA (Tabela 77).

Roczne koszty bezpośrednie medyczne z perspektywy pacjenta (Tabela 76) zostały oszacowane w okresie maj–czerwiec 2017 roku, dlatego przekształcono je na wartości aktualne na dzień zakończenia niniejszej analizy, uwzględniając inflację według wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w sektorze zdrowia (dane źródłowe służące do oszacowania poszczególnych wskaźników zamieszczono w załączniku, rozdział 2.5).

Przyjęto założenie, że stosowanie stałej wentylacji mechanicznej nie różnicuje kosztów ponoszonych przez pacjentów w tej kategorii kosztowej, a więc koszty dla stanu E i D są jednakowe. Roczne koszty bezpośrednie medyczne z perspektywy pacjenta aktualne na dzień zakończenia analizy zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 78).

Tabela 78. Roczne koszty bezpośrednie medyczne z perspektywy świadczeniobiorcy

Stan zdrowia	Roczne koszty [PLN]
E	25 477
D	25 477
C	15 108
B	4 966

Koszty bezpośrednie niemedyczne

W celu określenia kosztów bezpośrednich niemedycznych wykorzystano dane dostępne w raporcie HTA dla NUS [2, 4], oparte na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród rodzin/opiekunów osób chorych na SMA za pośrednictwem Fundacji SMA (wyniki zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego dla NUS [3]).

W ramach kosztów bezpośrednich niemedycznych wyróżniono:

- koszt przystosowania mieszkań i samochodu,
- koszt transportu pacjenta do ośrodka medycznego,
- inne koszty niemedyczne wynikające z potrzeb chorego na SMA.

W tabeli poniżej zaprezentowano dane wykorzystane w obliczeniach w ramach raportu HTA dla NUS.

Tabela 79. Roczne koszty bezpośrednie niemedyczne ponoszone przez rodziców/opiekunów pacjentów z SMA w Polsce – dane z APD dla NUS [3]

Typ	Transport do ośrodka medycznego [PLN]	Dostosowanie mieszkania i samochodu do potrzeb chorego* [PLN]	Inne potrzeby wynikające z SMA [PLN]
SMA 1	1 000	6 000	4 000
SMA 2	1 000	6 000	2 000
SMA 3	1 000	5 000	1 000

*plus jednorazowo: dostosowanie samochodu 6 000 PLN zakup busa 35 000 PLN

Roczne koszty prezentowane w powyższej tabeli przekształcono na wartości aktualne na dzień zakończenia niniejszej analizy, uwzględniając inflację według wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych dla kategorii: transportu, wyposażenia mieszkania i prowadzenia gospodarstwa domowego oraz innych towarów i usług. Dane źródłowe służące do oszacowania poszczególnych wskaźników zamieszczono w załączniku (rozdział 2.5). Ze względu na konstrukcję modelu, w obliczeniach pominięto jednorazowe koszty dostosowania samochodu lub zakupu busa (koszty te nie zostały również uwzględnione w analizie ekonomicznej dla NUS [2]).

Na potrzeby obliczeń przyjęto założenie, że koszty stanów E i D w zakresie omawianej kategorii będą jednakowe. Rezultaty oszacowań zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 80).

Tabela 80. Roczne koszty bezpośrednie niemedyczne uwzględnione w obliczeniach

Stan zdrowia	Transport do ośrodka medycznego [PLN]	Dostosowanie mieszkania i samochodu do potrzeb chorego* [PLN]	Inne potrzeby wynikające z SMA [PLN]	Łączny koszt roczny [PLN]
E	1 364	7 780	5 191	14 334
D	1 364	7 780	5 191	14 334
C	1 364	7 780	2 595	11 739
B	1 364	6 483	1 298	9 145

Koszty pośrednie

W niniejszym rozdziale omówiono szczegółowe założenia i obliczenia dotyczące oszacowań kosztów bezpośrednich medycznych z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach kosztów pośrednich wyszczególniono następujące kategorie:

- koszt utraty produktywności wynikający z SMA (opiekunowie chorych rezygnujący z pracy),
- koszt opieki nieformalnej (czas krewnych lub przyjaciół przeznaczony na pomoc w opiece nad chorym).

W analizie przyjęto, że koszt dla pierwszej z wymienionych kategorii, tj. utrata produktywności wynikającej z SMA występuje w okresie, kiedy rodzice / opiekunowie dzieci z SMA mogą być aktywni zawodowo. Przyjęto, że aktywność zawodowa będzie trwać do 65 r.ż. bez względu na płeć. Ponieważ SMA typu 1 diagnozuje się na wczesnym etapie życia przyjęto również, że wiek rodziców / opiekunów w momencie diagnozy choroby u dziecka będzie zgodny z ich wiekiem w momencie urodzenia się dziecka. Wg danych opublikowanych przez GUS wiek środkowy matki w momencie urodzenia dziecka wynosi obecnie 30,7 [1] (~31 lat) [40] (nie odnaleziono analogicznych danych dla wieku ojca). Tym samym, koszt utraty produktywności wynikający z SMA w niniejszej analizie uwzględniony jest od 31. do 65 r.ż. opiekunów, co odpowiada 37 cyklom modelu (34 lat, na które składa się 6 półrocznych oraz 31 rocznych cykli modelu). W pliku obliczeniowym analizy na arkuszu *'FamilyCosts'* istnieje możliwość zmiany wartości tych parametrów przez użytkownika.

[1] Mediana wieku (wiek środkowy) matek jest parametrem wyznaczającym granicę wieku, którą połowa matek już przekroczyła, a druga połowa jeszcze nie osiągnęła.

Koszty pośrednie oszacowano w oparciu o dane dostępne w raporcie HTA dla NUS [4], dotyczące przekrojowej sytuacji pacjentów z SMA w Polsce w zależności od typu choroby. Dane pozyskano w drodze ankiety przeprowadzonej wśród rodzin/opiekunów osób chorych na SMA za pośrednictwem Fundacji SMA.

We wspomnianym badaniu ankietowym przeprowadzonym za pośrednictwem Fundacji SMA pytano rodziny m.in. o konieczność zatrudnienia płatnej pomocy domowej/pielęgniarki, korzystanie z nieodpłatnej pomocy krewnych bądź przyjaciół przy opiece nad chorym, a także o wymiar redukcji czasu pracy w związku z wystąpieniem SMA u członka rodziny. Wyniki badania ankietowego zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego dla NUS [3]. W analizie ekonomicznej dla NUS nie opisano szczegółowo założeń, które poczyniono na potrzeby obliczeń. W celu zachowania maksymalnej spójności metodyki obliczeń w ramach niniejszej analizy z metodyką autorów raportu HTA dla NUS, średnie zużycie zasobów (średnia roczna liczba godzin utraconej produktywności oraz średnia roczna liczba dni opieki nieformalnej) oszacowano w oparciu o sumaryczne i jednostkowe dane dotyczące danych kategorii kosztowych. Dane prezentowane w analizie ekonomicznej dla NUS oraz oszacowania zużycia zasobów zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 81 oraz Tabela 82).

Tabela 81. Roczna liczba godzin utraty produktywności na pacjenta – dane z analizy ekonomicznej dla NUS

Typ	Koszt godziny utraconej produktywności [PLN]	Roczny koszt [PLN]	Liczba godzin utraconej produktywności na rok
SMA 1	14,85	31 558,53	2 125
SMA 2		31 200,39	2 101
SMA 3		12 253,60	825

Tabela 82. Roczna liczba dni opieki nieformalnej w ciągu roku – dane z analizy ekonomicznej dla NUS

Typ	Koszt opieki nieformalnej [PLN]	Roczny koszt [PLN]	Liczba dni opieki nieformalnej na rok
SMA 1	26,17	1 365,51	52,2
SMA 2		1 638,62	62,6
SMA 3		1 911,72	73,1

W celu oszacowania kosztu jednostkowego utraty produktywności uwzględniono Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego pracującego w 2024 roku. Zgodnie z szacunkami przedstawionymi przez Ministerstwo Finansów w dokumencie Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw, PKB w 2024 roku wyniesie 3 770,9 mld PLN, a przeciętne zatrudnienie w gospodarce narodowej w tym okresie wyniesie 11 191 tys. etatów [92]. W oszacowaniach uwzględniono okres frykcyjny na poziomie 3 miesięcy (zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1]), współczynnik korygujący 0,65 [102] (opisujący relację krańcowej do średniej wydajności pracy) oraz roczny wymiar czasu pracy w 2024 roku na poziomie 2008 godzin [43]. Na podstawie tych danych koszt utraty produktywności oszacowano na 27,27 PLN za godzinę pracy.

W analizie przyjęto, że w stanie E (wentylacja mechaniczna) liczba godzin utraty produktywności i liczba dni opieki nieformalnej w ciągu roku będzie taka jak w stanie D. W poniższej tabeli zamieszczono koszty utraty produktywności w poszczególnych stanach zdrowia w ciągu roku (Tabela 83).

Tabela 83. Koszty pośrednie – roczny koszt utraty produktywności

Stan zdrowia	Liczba godzin utraconej produktywności w ciągu roku na pacjenta	Koszt za godzinę [PLN]	Koszt roczny [PLN]
E	2 125	27,27	57 946
D	2 125		57 946
C	2 101		57 292
B	825		22 497

Koszt dnia opieki nieformalnej przyjęto na poziomie wyceny świadczenia „Osobodzień za świadczenia pielęgniarskie w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej" (kod: 14.2142.026.04). Analogiczne założenie przyjęto w raporcie HTA dla NUS. Wysokość kosztu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [44] dla kodu zakresu świadczeń: 14.2142.026.04 (szczegóły Tabela 139) na poziomie 52,35 PLN.

Przyjęto założenie, że koszt stanu D i E jest jednakowy (analogicznie jak w przypadku kosztów utraconej produktywności). W poniższej tabeli przedstawiono obliczenia dotyczące kosztu opieki nieformalnej wynikającej z SMA.

Tabela 84. Koszty pośrednie – roczny koszt opieki nieformalnej

Stan zdrowia	Liczba dni opieki nieformalnej w ciągu roku na pacjenta	Koszt za osobodzień [PLN]	Koszt roczny [PLN]
E	52,2	52,35*	2 733
D	52,2		2 733
C	62,6		3 277
B	73,1		3 827

*wycena na podstawie informatora o umowach NFZ [44] dla kodu zakresu świadczeń: 14.2142.026.04 (szczegóły Tabela 139)

Podsumowanie kosztów standardowej opieki

W poniższej tabeli zestawiono koszty standardowej opieki nad pacjentem z SMA uwzględnione w obliczeniach analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego, świadczeniobiorcy oraz perspektywy społecznej.

Tabela 85. Podsumowanie kosztów opieki standardowej [PLN] – model dla SMA typu 1 objawowego – analiza podstawowa

Kategoria		Stan zdrowia			
		E	D	C	B oraz A
Perspektywa płatnika publicznego					
Bezpośrednie medyczne	Wentylacja mechaniczna	172 699	85 653	53 782	15 430
	Konsultacje lekarskie	0	186,61	161,92	126,71
	Hospitalizacje	24 580	24 580	10 324	5 162
	Sztuczne żywienie	47 092	42 240	4 703	157
	Rehabilitacja i fizjoterapia	0	3 925	31 330	15 791
	Wyroby medyczne	2 142	2 142	3 797	2 463
	Razem	**246 514**	**158 726**	**104 097**	**39 130**
Perspektywa świadczeniobiorcy					
Bezpośrednie medyczne	Konsultacje lekarskie, rehabilitacja i fizjoterapia, wyroby medyczne	25 477	25 477	15 108	4 966
Perspektywa społeczna					
Bezpośrednie niemedyczne i pośrednie	Transport do ośrodka medycznego	1 364	1 364	1 364	1 364
	Dostosowanie mieszkań i samochodu do potrzeb chorego	7 780	7 780	7 780	6 483
	Pozostałe koszty bezpośrednie niemedyczne	5 191	5 191	2 595	1 298
	Opieka nieformalna	2 733	2 733	3 277	3 827
	Utrata produktywności	57 946	57 946	57 292	22 497
	Razem	**75 013**	**75 013**	**72 308**	**35 468**

1.5.5.7. Koszt standardowej opieki – model dla SMA przedobjawowego

W celu oszacowania kosztów standardowej opieki w modelu dla SMA przedobjawowego wykorzystano oszacowane w poprzednim rozdziale koszty dla SMA typu 1 objawowego. Metodykę przypisania do poszczególnych stanów zdrowia kosztów zależnych od typu SMA podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 86. Metodyka przypisania kosztów standardowej opieki do stanów zdrowia – model dla SMA przedobjawowego

Stan zdrowotny	Typ SMA będący odpowiednikiem stanu zdrowotnego	Stan modelu dla populacji przedobjawowej na podstawie którego przypisano koszty
„brak umiejętności siadania, PAV" (HS1 [non-sitter, PAV]);	SMA typu 1	E*
„brak umiejętności siadania, brak PAV" (HS1 [non-sitter, no PAV]);	SMA typu 1	D
„siedzenie" (HS2 [sitter]);	SMA typu 2	C
„siedzenie, utrata siedzenia" (HS2 [sitter, loses sitting]);	SMA typu 1	D
„chodzenie opóźnione" (HS3a [delayed walker]);	SMA typu 3	B
„chodzenie opóźnione, utrata chodzenia" (HS3a [delayed walker, loses walking]);	SMA typu 2	C
„SMA o późnym początku" (HS3b [experiences later onset SMA]);	SMA typu 3	B
„SMA o późnym początku, utrata chodzenia" (HS3b [experiences later onset SMA, loses walking]);	SMA typu 2	C
„Normalny rozwój w szerokim spektrum" (BRND) (HS-BRND)	-	B**

* stan E obejmuje również koszty stałej wentylacji mechanicznej, w przeciwieństwie do stanu D
** w analizie podstawowej dla modelu dla populacji przedobjawowej założono, że koszty w stanie A (normalny rozwój w szerokim spektrum) będą równe kosztom w stanie B. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym przyjęto, że stan A będzie wiązał się wyłączenie z ponoszeniem kategorii kosztów takich jak: konsultacje lekarskie oraz rehabilitacja i fizjoterapia, przyjmując przy tym wysokość wyżej wymienionych kategorii kosztów na poziomie wartości oszacowanych dla stanu B

1.5.5.8. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Biorąc pod uwagę specyfikę rozważanego problemu (leczenie w ramach programu lekowego), a także ciężkość SMA nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

1.5.6. Zestawienie parametrów modelu

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

1.5.6.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości

Populacja objawowa

Zestawienie alternatywnych wartości parametrów testowanych w analizie dla populacji objawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 87. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości – populacja objawowa

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Parametry ogólne			
Dyskontowanie	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	Zgodnie z Wytycznymi HTA [1].
Horyzont czasowy	Dożywotni	10 lat 20 lat	Testowano warianty z krótszym horyzontem czasowym analizy.
Dane kliniczne			
Dane długoterminowe	Uwzględniono dane z badań długoterminowych LT001 i LT002	Brak uwzględnienia danych długoterminowych	W analizie podstawowej uwzględniono dodatkowe kamienie milowe po zakończeniu badania STR1VE-US i STR1VE-EU. W analizie wrażliwości testowano ich brak.
Krzywa przeżycia całkowitego dla stanu A - wentylacja inwazyjna	Krzywa Gompertza	Krzywa log-normalna	W analizie wrażliwości rozpatrywano krzywą o drugim najlepszym dopasowaniu do danych źródłowych z publikacji *Gregoretti 2013* [38].

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Krzywa przeżycia całkowitego dla stanu A - wentylacja nieinwazyjna	Krzywa wykładnicza	Krzywa log-normalna	
Krzywa przeżycia całkowitego dla stanu D („brak umiejętności siedzenia")	NeuroNext – *Kolb 2017*; Rozkład Weibulla	Badanie PNCR – *De Sanctis 2016*, model loglogistyczny ENDEAR – *Finkel 2017*, model lognormalny	W scenariuszu podstawowym analizy przeżycie całkowite i przeżycie wolne od zdarzeń określono na podstawie badania NeuroNext przeprowadzonego w USA, opisanego w doniesieniu *Kolb 2017*. W analizie wrażliwości przedstawiono oszacowania oparte na alternatywnych źródłach danych, wyszczególnionych powyżej i opisanych w rozdziale 1.5.2.4.
Krzywa przeżycia całkowitego dla stanu C („siedzenie")	*Wijngaarde 2020*: Wykładnicza	*Zerres 1997* *Wijngaarde 2020*: Log-normalna	W analizie podstawowej przeżycie w populacji ogólnej (dane GUS [39]) skorygowano hazardem względnym (HR) uzyskanym w oparciu o dane z *Wijngaarde 2020* [87] (relacja pomiędzy najlepiej dopasowaną parametryczną krzywą przeżycia całkowitego i przeżyciem w populacji ogólnej). W analizie wrażliwości rozpatrywano: ▪ przeżycie oszacowane bezpośrednio w oparciu o wyniki badania *Zerres 1997* [101], ▪ HR z *Wijngaarde 2020* [87] obliczony w oparciu o krzywą z drugim najlepszym dopasowaniem.
Dyskontynuacja NUS i RYS	3% pacjentów stanach zdrowia D i C	Brak przerywania leczenia w stanach zdrowia D i C (oraz w stanie B) 3% w stanie B / rok (tak jak w stanach D i C)	Przerwanie leczenia następuje po wystąpieniu konieczności PAV (przejście do stanu E), przy czym przerwanie terapii następuje dopiero w drugim cyklu przebywania pacjenta w tym stanie (podejście to można uzasadnić tym, że w momencie konieczności wentylacji pacjenta nie wiadomo czy będzie ona trwała). Ponadto, w stanach zdrowia D i C przyjęto, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia wynosi 3% rocznie (na podstawie analizy danych z badania ENDEAR oraz danych rzeczywistej praktyki klinicznej w UK). Roczne ryzyko przerwania terapii uwzględnia przerwanie leczenia z powodu preferencji pacjenta/opiekuna (np. decyzja o uniknięciu dalszej hospitalizacji), niemożności podawania NUS dokanałowo z powodu operacji zespolenia kręgosłupa lub pogorszenia funkcji motorycznych. W analizie wrażliwości przyjęto brak dyskontynuacji leczenia dla nusinersenu oraz rysdyplamu w stanach zdrowia D i C oraz 3% prawdopodobieństwo przerywania leczenia w stanie B / rok (tak jak w stanach D i C).
Użyteczności			
Użyteczności – stany zdrowia	US ICER [28]	CHERISH (*Thompson 2017* [82]) *Belter 2020* [8] *Lloyd 2019* [53, 54]	W analizie wrażliwości testowano alternatywne źródła danych o użytecznościach opisane w rozdziale 1.5.4.3.
Dodatkowy wzrost użyteczności u pacjentów leczonych farmakologicznie	Brak	0,1 dla stanu D 0,05 dla stanu C	W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki scenariusza, w którym do wartości przyjętych w analizie podstawowej dla stanów D i C doliczano dodatkową poprawę użyteczności dla NUS, RYS i ON-A (Tabela 33).
Koszty i zużycie zasobów			
Koszty standardowej opieki	Zgodnie z rozdziałem 1.5.5.7	-15% +15%	W związku z dużą liczbą parametrów wpływających na całkowite koszty standardowej opieki, w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których koszty te zostały zmniejszone bądź zwiększone o 15%.
Koszty standardowej opieki w stanie A	Koszty dla stanu A równe kosztom dla stanu B	Koszty BRND obejmują wyłącznie wizyty	W analizie podstawowej założono, że koszty w stanie A będą równe kosztom w stanie B. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym przyjęto,

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
		ambulatoryjne oraz rehabilitację	że stan A będzie wiązał się z ponoszeniem wyłącznie kategorii kosztu takich jak: konsultacje lekarskie, rehabilitacja i fizjoterapia, przyjmując przy tym wysokość wyżej wymienionych kategorii kosztów na poziomie wartości oszacowanych dla stanu B.
Dawkowanie rysdyplamu	Masa ciała dzieci: ≤3 roku życia: krzywe 50 centyla >3 roku życia: wartość średnia	Masa ciała dzieci: ≤3 roku życia: krzywe 25 centyla >3 roku życia: wartość średnia – 1 SD --- Masa ciała dzieci: ≤3 roku życia: krzywe 75 centyla >3 roku życia: wartość średnia +1 SD	Dawkowanie rysdyplamu jest zależne od masy ciała pacjentów (aż do osiągniecia wagi 20 kg). Dane o masie ciała dzieci w Polsce zaczerpnięto z publikacji *Kułaga 2015* [52] (wartości średnie przyjęto w analizie podstawowej, a w analizie wrażliwości testowano alternatywne wielkości średniej masy ciała. Szczegółowe dane dotyczące masy ciała oraz kalkulacji kosztów w zależności od wieku pacjenta przedstawiono w załączniku (rozdział 2.1) oraz w modelu dołączonym do opracowania (arkusz 'RisdiplamCosts').

Populacja przedobjawowa

Zestawienie alternatywnych wartości parametrów testowanych w analizie dla populacji przedobjawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 88. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości – populacja przedobjawowa

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
		Parametry ogólne	
Dyskontowanie	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	Zgodnie z Wytycznymi HTA [1].
Horyzont czasowy	Dożywotni	10 lat --- 20 lat	Testowano warianty z krótszym horyzontem czasowym analizy.
		Dane kliniczne	
Populacja (SMN2)	Populacja łączna	2 kopie genu SMN2 --- 3 kopie genu SMN2	Przedstawiono wyniki osobno dla subpopulacji z dwiema oraz trzema kopiami genu SMN2.
Ocena osiągnięć motorycznych dla kamieni milowych	WHO	BSID	W analizie podstawowej przyjęto definicje WHO dla osiągnięcia kamieni milowych w zakresie siedzenia i chodzenia, ponieważ wyniki z ich wykorzystaniem były dostępne zarówno w badaniu SPR1NT, jak i LT-002, podczas gdy wyniki wykorzystujące BSID były dostępne tylko dla próby klinicznej SPR1NT. Ocenę osiągnięć motorycznych w skali BSID rozpatrywano w analizie wrażliwości.
Krzywa przeżycia całkowitego dla stanu HS2 („siedzenie")	*Wijngaarde 2020*: Wykładnicza	*Zerres 1997* --- *Wijngaarde 2020*: Log-normalna --- *Wijngaarde 2020*: Gamma	W analizie podstawowej przeżycie w populacji ogólnej (dane GUS [39]) skorygowano hazardem względnym (HR) uzyskanym w oparciu o dane z *Wijngaarde 2020* [87] (relacja pomiędzy najlepiej dopasowaną parametryczną krzywą przeżycia całkowitego i przeżyciem w populacji ogólnej). W analizie wrażliwości rozpatrywano: ▪ przeżycie oszacowane bezpośrednio w oparciu o wyniki badania *Zerres 1997* [101], ▪ HR z *Wijngaarde 2020* [87] obliczony w oparciu o krzywą z drugim najlepszym dopasowaniem ▪ HR z *Wijngaarde 2020* [87] obliczony w oparciu o krzywą z trzecim najlepszym dopasowaniem.
		Użyteczności	
Użyteczności – stany zdrowia	US ICER [28]	CHERISH (*Thompson 2017* [82])	

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
		Belter 2020 [8] *Lloyd 2019* [53, 54]	W analizie wrażliwości testowano alternatywne źródła danych o użytecznościach opisane w rozdziale 1.5.4.3.
Dodatkowy wzrost użyteczności u pacjentów leczonych farmakologicznie	Brak	0,05 (HS2 „siedzenie")	W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki scenariusza, w którym do wartości przyjętych w analizie podstawowej dla stanów D i C doliczano dodatkową poprawę użyteczności dla NUS, RYS i ON-A (Tabela 33).
Koszty i zużycie zasobów			
Koszty standardowej opieki	Zgodnie z rozdziałem 1.5.5.7	-15% +15%	W związku z dużą liczbą parametrów wpływających na całkowite koszty standardowej opieki, w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których koszty te zostały zmniejszone bądź zwiększone o 15%.
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	Koszty BRND równe kosztom HS3	Koszty BRND obejmują wyłącznie wizyty ambulatoryjne oraz rehabilitację	W analizie podstawowej założono, że koszty w stanie BRND będą równe kosztom w stanie HS3. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym przyjęto, że stan BRND będzie wiązał się z ponoszeniem wyłącznie kategorii kosztu takich jak: konsultacje lekarskie, rehabilitacja i fizjoterapia, przyjmując przy tym wysokość wyżej wymienionych kategorii kosztów na poziomie wartości oszacowanych dla stanu HS3.
Dawkowanie rysdyplamu	Masa ciała dzieci: ≤3 roku życia: krzywe 50 centyla >3 roku życia: wartość średnia	Masa ciała dzieci: ≤3 roku życia: krzywe 25 centyla >3 roku życia: wartość średnia -1 SD Masa ciała dzieci: ≤3 roku życia: krzywe 75 centyla >3 roku życia: wartość średnia +1 SD	Dawkowanie rysdyplamu jest zależne od masy ciała pacjentów (aż do osiągniecia wagi 20 kg). Dane o masie ciała dzieci w Polsce zaczerpnięto z publikacji *Kułaga 2015* [51] (wartości średnie przyjęto w analizie podstawowej, a w analizie wrażliwości testowano alternatywne wielkości średniej masy ciała. Szczegółowe dane dotyczące masy ciała oraz kalkulacji kosztów w zależności od wieku pacjenta przedstawiono w załączniku (rozdział 2.1) oraz w modelu dołączonym do opracowania (arkusz 'RisdiplamDose').
Scenariusz dodatkowy: dyskontynuacja leczenia NUS i RYS			
Dyskontynuacja NUS i RYS	Brak	3% pacjentów	W analizie podstawowej zgodnie z wynikami badan klinicznych NURTURE i RAINBOWFISH przyjęto brak dyskontynuacji leczenia dla nusinersenu oraz rysdyplamu. W analizie wrażliwości rozpatrywano scenariusz, w którym przyjęto rezygnację z leczenia u 3% pacjentów. Należy zauważyć, że wariant ten opiera się na dodatkowych, niezweryfikowanych dowodami naukowymi (dla populacji przedobjawowej) założeniach, takich jak: odsetek pacjentów siedzących, którzy po zakończeniu leczenia utracą zdolność siedzenia (90%), odsetek pacjentów siedzących, którzy po zakończeniu leczenia utracą zdolność siedzenia i będą wymagać NIV (20%), odsetek pacjentów stojących, którzy po zakończeniu leczenia utracą zdolność stania (90%) odsetek pacjentów stojących, którzy po zakończeniu leczenia utracą zdolność stania i siedzenia (20%).

1.5.6.1. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Dla każdej symulacji obliczane są oczekiwane koszty i efekty zdrowotne dla każdej z ocenianych technologii medycznych (oraz różnice interwencja vs komparatory). Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

Populacja objawowa

Wartości średnie, rozrzut i przypisane rozkłady dla zmiennych uwzględnionych w ramach analizy PSA dla populacji objawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 89. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości – populacja z objawowym SMA typu 1

Parametr	Średnia	Rozkład PSA	Rozrzut
Stan E: koszty wentylacji mechanicznej	172 699,27	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan E: koszty wizyt ambulatoryjnych	0,00	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan E: koszty hospitalizacji	24 580,29	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan E: koszty sztucznego żywienia	47 092,17	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan E: koszty rehabilitacji	0,00	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan E: koszty wyrobów medycznych	2 141,80	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan E: koszty z perspektywy pacjenta	25 477,23	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan D: koszty wentylacji mechanicznej	85 653,05	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan D: koszty wizyt ambulatoryjnych	186,61	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan D: koszty hospitalizacji	24 580,29	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan D: koszty sztucznego żywienia	42 239,71	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan D: koszty rehabilitacji	3 924,61	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan D: koszty wyrobów medycznych	2 141,80	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan D: koszty z perspektywy pacjenta	25 477,23	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan C: koszty wentylacji mechanicznej	53 781,77	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan C: koszty wizyt ambulatoryjnych	161,92	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan C: koszty hospitalizacji	10 323,72	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan C: koszty sztucznego żywienia	4 703,33	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan C: koszty rehabilitacji	31 329,93	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan C: koszty wyrobów medycznych	3 796,80	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan C: koszty z perspektywy pacjenta	15 108,03	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej

Parametr	Średnia	Rozkład PSA	Rozrzut
Stan B: koszty wentylacji mechanicznej	15 430,09	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan B: koszty wizyt ambulatoryjnych	126,71	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan B: koszty hospitalizacji	5 161,87	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan B: koszty sztucznego żywienia	156,85	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan B: koszty rehabilitacji	15 791,14	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan B: koszty wyrobów medycznych	2 463,20	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan B: koszty z perspektywy pacjenta	4 965,70	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan A: koszty wentylacji mechanicznej	15 430,09	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan A: koszty wizyt ambulatoryjnych	126,71	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan A: koszty hospitalizacji	5 161,87	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan A: koszty sztucznego żywienia	156,85	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan A: koszty rehabilitacji	15 791,14	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan A: koszty wyrobów medycznych	2 463,20	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Stan A: koszty z perspektywy pacjenta	4 965,70	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Odsetek pacjentów z dyskontynuacją leczenia NUS, RYS	3%	Beta	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Odsetek pacjentów z utratą kamieni milowych do dyskontynuacji leczenia NUS, RYS	90%	Beta	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Użyteczność: stan E	0,00	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Użyteczność: stan D	0,19	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Użyteczność: stan C	0,60	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Odsetek pacjentów z tracheotomią	76,2%	Beta	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Maksymalne przeżycie pacjentów w stanie E – wentylacja inwazyjna, wentylacja nieinwazyjna	16	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Maksymalne przeżycie pacjentów w stanie D	4	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Parametry krzywych przeżycia dla stanów E, D, C	Wartości dostępne w modelu ekonomicznym (arkusz „Parameters", macierze wariancji-kowariancji wyznaczone w oparciu o próbę *bootstrap*)		
HR przeżycie całkowite w stanie HS2 populacja z SMA vs populacja ogólna	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dodatkowe parametry			
Model posiada możliwość włączenia do PSA parametrów, które nie zostały uwzględnione w analizie podstawowej, m. in. wzrost użyteczności związany z leczeniem farmakologicznym, użyteczności opiekunów			

Populacja przedobjawowa

Wartości średnie, rozrzut i przypisane rozkłady dla zmiennych uwzględnionych w ramach analizy PSA dla populacji przedobjawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 90. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości – populacja przedobjawowa

Parametr	Średnia	Rozkład PSA	Rozrzut
Odsetek pacjentów z dwiema kopiami genu SMN2	39%	Beta	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Koszty standardowej opieki: BRND	3 261	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Koszty standardowej opieki: HS1 (PAV)	20 543	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Koszty standardowej opieki: HS1	13 227	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Koszty standardowej opieki: HS2	8 675	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Koszty standardowej opieki: HS3a	3 261	Gamma	SE = 0,2 wartości wyjściowej
Użyteczność: HS1 (PAV)	0,00	Gamma	3,79%

Parametr	Średnia	Rozkład PSA	Rozrzut
Użyteczność: HS1	0,19	Gamma	3,79%
Użyteczność: HS2	0,60	Gamma	1,34%
Użyteczność: HS2 utrata umiejętności siedzenia	0,17	Gamma	3,79%
Użyteczność: HS3 utrata umiejętności chodzenia	0,77	Gamma	1,34%
HR przeżycie całkowite w stanie HS2 populacja z SMA vs populacja ogólna	2,58	Log-normalny	0,177
Dodatkowe parametry			
Model posiada możliwość włączenia do PSA parametrów, które nie zostały uwzględnione w analizie podstawowej, m. in. wzrost użyteczności związany z leczeniem farmakologicznym, użyteczności opiekunów, parametry rozkładów przeżycia całkowitego dla stanu HS2 w oparciu o publikację *Zerres 1997* [101]			

1.6. Wyniki analizy użyteczności kosztów – populacja objawowa

1.6.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje prezentację kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywanych terapii (ON-A, NUS, RYS) w populacji objawowej. Przedstawione wartości dotyczą leczenia jednego „uśrednionego" pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 91. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych – objawowe SMA typu 1

Kategoria	ON-A	NUS	RYS
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)			
Bez dyskontowania	28,96	8,06	6,19
Z dyskontowaniem	10,55	3,89	3,24
Lata życia (LY)			
Bez dyskontowania	47,40	18,24	14,10
Z dyskontowaniem	18,39	10,43	8,42

Oszacowana dla SMA typu 1 średnia liczba zdyskontowanych QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi 10,55 dla ON-A, 3,89 dla NUS oraz 3,24 dla RYS. Oszacowana dla SMA typu 1 średnia liczba zdyskontowanych LY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi 18,39 dla ON-A, 10,43 dla NUS oraz 8,42 dla RYS.

W kolejnych tabelach zaprezentowano zestawienie kosztów z podziałem na poszczególne kategorie uwzględnione w modelu. Przedstawiono wartości zdyskontowane.

Tabela 92. Zestawienie kosztów – objawowe SMA typu 1 – perspektywa NFZ

Kategoria	ON-A	NUS	RYS
Koszt leków [PLN]	[redacted] 9 020 160 bez RSS	4 308 619	1 906 870
Koszt podania, kwalifikacji i monitorowania [PLN]	5 780	27 756	6 201
Koszt SMA - bezpośrednie medyczne [PLN]	1 545 476	1 360 917	1 056 821
Koszt SMA - bezpośrednie niemedyczne i opieka nieformalna [PLN]	0	0	0
Koszt SMA - utrata produktywności opiekunów [PLN]	0	0	0
Koszty całkowite	[redacted] **10 571 416 bez RSS**	**5 697 291**	**2 969 891**

Tabela 93. Zestawienie kosztów – objawowe SMA typu 1 – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Kategoria	ON-A	NUS	RYS
Koszt leków [PLN]	[redacted] 9 020 160 bez RSS	4 308 619	1 906 870
Koszt podania, kwalifikacji i monitorowania [PLN]	5 780	27 756	6 201
Koszt SMA - bezpośrednie medyczne [PLN]	1 768 463	1 536 069	1 201 011
Koszt SMA - bezpośrednie niemedyczne i opieka nieformalna [PLN]	0	0	0
Koszt SMA - utrata produktywności opiekunów [PLN]	0	0	0
Koszty całkowite	[redacted] **10 794 403 bez RSS**	**5 872 444**	**3 114 082**

Tabela 94. Zestawienie kosztów – objawowe SMA typu 1 – dodatkowo perspektywa społeczna

Kategoria	ON-A	NUS	RYS
Koszt leków [PLN]	[redacted] 9 020 160 bez RSS	4 308 619	1 906 870
Koszt podania, kwalifikacji i monitorowania [PLN]	5 780	27 756	6 201
Koszt SMA - bezpośrednie medyczne [PLN]	1 768 463	1 536 069	1 201 011
Koszt SMA - bezpośrednie niemedyczne i opieka nieformalna [PLN]	212 158	140 293	115 081
Koszt SMA - utrata produktywności opiekunów [PLN]	655 701	480 869	399 695
Koszty całkowite	[redacted] **11 662 262 bez RSS**	**6 493 606**	**3 628 858**

1.6.2. Analiza podstawowa

1.6.2.1. Perspektywa NFZ

W poniżej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Zolgensma® z perspektywy NFZ dla populacji objawowej. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego dożywotniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego" pacjenta.

Tabela 95. Wyniki analizy ekonomicznej – objawowe SMA typu 1 – perspektywa NFZ

Kategoria	ON-A	NUS	RYS	Wynik inkrementalny	
				ONA vs NUS	ONA vs RYS
Z uwzględnieniem RSS					
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena progowa ICUR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bez uwzględnienia RSS					
Koszty całkowite [PLN]	10 571 416	5 697 291	2 969 891	4 874 124	7 601 524
Całkowite QALY	10,55	3,89	3,24	6,65	7,30
ICUR [PLN/QALY]	-	-	-	**732 582**	**1 040 751**
Cena progowa ICUR	-	-	-	5 009 760	2 599 063

ON-A vs NUS:

[redacted]

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu do NUS. Wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności technologii medycznych w Polsce.

ON-A vs RYS:

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu do RYS. Wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności technologii medycznych w Polsce.

1.6.2.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

W poniżej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Zolgensma® z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) dla populacji objawowej. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego dożywotniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego" pacjenta.

Tabela 96. Wyniki analizy ekonomicznej – objawowe SMA typu 1 – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Kategoria	ON-A	NUS	RYS	Wynik inkrementalny	
				ONA vs NUS	ONA vs RYS
Z uwzględnieniem RSS					
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena progowa ICUR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bez uwzględnienia RSS					
Koszty całkowite [PLN]	10 794 403	5 872 444	3 114 082	4 921 960	7 680 321
Całkowite QALY	10,55	3,89	3,24	6,65	7,30
ICUR [PLN/QALY]	-	-	-	**739 771**	**1 051 540**
Cena progowa ICUR	-	-	-	4 965 468	2 526 103

ON-A vs NUS:

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu do NUS. Wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności technologii medycznych w Polsce.

ON-A vs RYS:

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu do RYS. Wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności technologii medycznych w Polsce.

1.6.3. Analiza dodatkowa z perspektywy społecznej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej dodatkowej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Zolgensma® z perspektywy społecznej. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego dożywotniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego" pacjenta.

Tabela 97. Wyniki analizy ekonomicznej – objawowe SMA typu 1 – perspektywa społeczna

Kategoria	ON-A	NUS	RYS	Wynik inkrementalny	
				ONA vs NUS	ONA vs RYS
Z uwzględnieniem RSS					
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena progowa ICUR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bez uwzględnienia RSS					
Koszty całkowite [PLN]	11 662 262	6 493 606	3 628 858	5 168 657	8 033 404
Całkowite QALY	7,82	1,56	1,48	6,26	6,35
ICUR [PLN/QALY]	-	-	-	**825 135**	**1 265 462**
Cena progowa ICUR	-	-	-	4 668 414	2 030 709

ON-A vs NUS:

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu do NUS. Wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności technologii medycznych w Polsce.

ON-A vs RYS:

[redacted]

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu do RYS. Wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności technologii medycznych w Polsce.

1.6.4. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej.

1.6.4.1. Perspektywa NFZ

ON-A vs NUS:

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej dla porównania z nusinersenem dla populacji objawowej z perspektywy NFZ.

Tabela 98. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Nusinersen	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa	[redacted]										
Brak dyskontowania	[redacted]										
Horyzont czasowy: 10 lat	[redacted]										
Horyzont czasowy: 20 lat	[redacted]										
Brak danych długcterminowych	[redacted]										
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log- normalna:	[redacted]										
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log- normalna:	[redacted]										
OS w stanie D: PNCR	[redacted]										
OS w stanie D: ENDEAR	[redacted]										
OS w stanie C: Zerres 1997	[redacted]										
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej	[redacted]										

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Nusinersen	
Brak przerwania leczenia	[redacted]										
Przerwanie leczenia w stanie B	[redacted]										
Użyteczności: CHERISH	[redacted]										
Użyteczności: Belter 2020	[redacted]										
Użyteczności: *Lloyd 2019*	[redacted]										
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	[redacted]										
Koszty standardowej opieki: minimum	[redacted]										
Koszty standardowej opieki: maksimum	[redacted]										
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	[redacted]										
Wariant bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	10 571 416	10,55	5 697 291	3,89	4 874 124	6,65	732 582	5 009 760,31	1 002 297	1 463 158	12 850 725,65
Brak dyskontowania	13 824 893	28,96	11 672 735	8,06	2 152 158	20,90	102 970	10 041 621,74	477 409	1 448 715	34 393 756,07
Horyzont czasowy: 10 lat	9 788 034	3,12	3 660 321	1,58	6 127 713	1,54	3 991 786	2 946 792,18	3 137 124	2 309 371	5 958 664,04
Horyzont czasowy: 20 lat	10 141 784	5,69	4 867 675	2,71	5 274 110	2,98	1 769 183	3 992 066,44	1 783 283	1 798 816	8 431 793,48
Brak danych długoterminowych	10 466 705	9,11	5 697 291	3,89	4 769 414	5,22	914 109	4 853 615,37	1 148 750	1 463 158	11 002 496,77
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log- normalna:	10 570 939	10,55	5 700 815	3,89	4 870 124	6,65	731 980	5 013 464,50	1 002 252	1 464 063	12 860 005,06
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log- normalna:	10 586 275	10,55	5 772 009	3,89	4 814 266	6,65	723 585	5 065 184,68	1 003 706	1 482 347	13 024 363,02
OS w stanie D: PNCR	10 648 501	10,51	5 699 428	3,89	4 949 073	6,61	748 487	4 933 092,00	1 013 613	1 463 873	12 729 823,92
OS w stanie D: ENDEAR	10 664 622	10,54	5 708 827	3,89	4 955 795	6,65	745 394	4 933 293,94	1 011 584	1 466 080	12 786 595,71
OS w stanie C: Zerres 1997	10 320 851	8,00	5 251 516	3,28	5 069 335	4,71	1 075 564	4 487 001,56	1 290 894	1 600 131	10 639 246,03
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej	10 567 769	10,50	5 693 151	3,89	4 874 619	6,61	737 106	5 002 221,23	1 006 451	1 464 719	12 805 404,95

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Nusinersen	
Brak przerwania leczenia	10 571 416	10,55	7 809 854	6,57	2 761 561	3,98	694 566	6 493 870,33	1 002 297	1 188 491	10 168 351,80
Przerwanie leczenia w stanie B	10 571 416	10,55	5 659 525	3,81	4 911 891	6,74	728 856	4 989 920,94	1 002 297	1 486 218	13 075 925,46
Użyteczności: CHERISH	10 571 416	14,27	5 697 291	7,88	4 874 124	6,39	763 335	4 962 508,40	740 933	722 787	8 110 263,34
Użyteczności: Belter 2020	10 571 416	4,37	5 697 291	1,40	4 874 124	2,97	1 642 872	4 359 908,31	2 418 136	4 055 330	14 977 181,98
Użyteczności: *Lloyd 2019*	10 571 416	0,43	5 697 291	-1,21	4 874 124	1,65	2 960 468	4 127 146,20	24 382 482	-4 697 490	-3 324 155,33
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	10 571 416	11,45	5 697 291	4,32	4 874 124	7,13	683 901	5 093 243,86	923 470	1 318 652	12 538 735,49
Koszty standardowej opieki: minimum	10 339 594	10,55	5 493 154	3,89	4 846 440	6,65	728 421	5 035 393,52	980 318	1 410 732	12 553 388,68
Koszty standardowej opieki: maksimum	10 803 237	10,55	5 901 429	3,89	4 901 808	6,65	736 742	4 984 127,09	1 024 277	1 515 584	13 148 062,62
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	10 561 291	10,55	5 697 291	3,89	4 863 999	6,65	731 060	5 019 135,32	1 001 337	1 463 158	12 860 100,67

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka we wszystkich testowanych scenariuszach ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną. Wartość współczynnika ICUR nie przekracza progu opłacalności technologii medycznych w Polsce jedynie w przypadku przyjęcia braku dyskontowania.

ON-A vs RYS:

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej dla porównania z rysdyplamem dla populacji objawowej z perspektywy NFZ.

Tabela 99. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Rysdyplam	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa	[redacted]										
Brak dyskontowania	[redacted]										
Horyzont czasowy: 10 lat	[redacted]										
Horyzont czasowy: 20 lat	[redacted]										
Brak danych długcterminowych	[redacted]										
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log- normalna:	[redacted]										
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log- normalna:	[redacted]										
OS w stanie D: PNCR	[redacted]										
OS w stanie D: ENDEAR	[redacted]										
OS w stanie C: Zerres 1997	[redacted]										
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej	[redacted]										
Brak przerwania leczenia	[redacted]										
Przerwanie leczenia w stanie B	[redacted]										
Użyteczności: CHERISH	[redacted]										
Użyteczności: Belter 2020	[redacted]										
Użyteczności: *Lloyd 2019*	[redacted]										
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	[redacted]										
Koszty standardowej opieki: minimum	[redacted]										
Koszty standardowej opieki: maksimum	[redacted]										

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Rysdyplam	
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawka RYS: minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawka RYS: maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	10 571 416	10,55	2 969 891	3,24	7 601 524	7,30	1 040 751	2 599 063,47	1 002 297	915 699	7 504 290,67
Brak dyskontowania	13 824 893	28,96	6 315 547	6,19	7 509 346	22,76	329 880	5 409 661,19	477 409	1 019 568	22 886 969,95
Horyzont czasowy: 10 lat	9 788 034	3,12	1 792 247	1,55	7 995 787	1,57	5 103 528	1 222 670,97	3 137 124	1 153 796	2 620 263,74
Horyzont czasowy: 20 lat	10 141 784	5,69	2 499 718	2,40	7 642 067	3,29	2 321 892	1 854 197,39	1 783 283	1 043 361	4 453 664,97
Brak danych długcterminowych	10 466 705	9,11	2 969 891	3,24	7 496 814	5,87	1 277 557	2 442 918,55	1 148 750	915 699	6 383 876,26
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log- normalna:	10 570 939	10,55	2 969 895	3,24	7 601 044	7,30	1 040 686	2 599 508,47	1 002 252	915 700	7 504 743,89
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log- normalna:	10 586 275	10,55	3 012 027	3,24	7 574 249	7,30	1 037 017	2 624 318,79	1 003 706	928 691	7 617 405,75
OS w stanie D: PNCR	10 648 501	10,51	3 156 110	3,28	7 492 391	7,22	1 037 151	2 686 033,59	1 013 613	961 794	7 845 947,87
OS w stanie D: ENDEAR	10 664 622	10,54	3 180 693	3,30	7 483 929	7,24	1 033 027	2 697 509,32	1 011 584	964 480	7 890 187,74
OS w stanie C: Zerres 1997	10 320 851	8,00	2 683 692	2,73	7 637 159	5,26	1 450 873	2 206 453,81	1 290 894	982 576	6 067 556,47
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej	10 567 769	10,50	2 967 207	3,24	7 600 563	7,26	1 046 540	2 592 670,85	1 006 451	916 520	7 475 669,77
Brak przerwania leczenia	10 571 416	10,55	4 184 835	5,36	6 386 580	5,19	1 230 368	3 351 520,57	1 002 297	781 278	6 191 547,45
Przerwanie leczenia w stanie B	10 571 416	10,55	2 969 891	3,24	7 601 524	7,30	1 040 751	2 599 063,47	1 002 297	915 699	7 504 290,67
Użyteczności: CHERISH	10 571 416	14,27	2 969 891	6,36	7 601 524	7,91	961 409	2 705 318,55	740 933	466 887	4 729 620,51
Użyteczności: Belter 2020	10 571 416	4,37	2 969 891	1,28	7 601 524	3,09	2 458 697	1 856 547,44	2 418 136	2 320 168	7 953 436,65
Użyteczności: *Lloyd 2019*	10 571 416	0,43	2 969 891	-0,96	7 601 524	1,39	5 460 535	1 556 945,06	24 382 482	-3 098 419	-2 682 208,16
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	10 571 416	11,45	2 969 891	3,67	7 601 524	7,78	977 104	2 682 929,83	923 470	809 710	7 144 198,66

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Rysdyplam	
Koszty standardowej opieki: minimum	10 339 594	10,55	2 811 368	3,24	7 528 226	7,30	1 030 716	2 666 932,19	980 318	866 822	7 241 611,14
Koszty standardowej opieki: maksimum	10 803 237	10,55	3 128 414	3,24	7 674 823	7,30	1 050 787	2 531 194,75	1 024 277	964 576	7 766 970,20
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	10 561 291	10,55	2 969 891	3,24	7 591 399	7,30	1 039 365	2 608 438,49	1 001 337	915 699	7 513 665,68
Dawka RYS: minimum	10 571 416	10,55	2 874 582	3,24	7 696 834	7,30	1 053 801	2 510 814,20	1 002 297	886 313	7 217 305,11
Dawka RYS: maksimum	10 571 416	10,55	3 045 271	3,24	7 526 144	7,30	1 030 431	2 668 859,94	1 002 297	938 941	7 731 267,93

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka onasemnogen abeparwowek [redacted] pozostaje terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu z rysdyplamem we wszystkich scenariuszach.

1.6.4.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

ON-A vs NUS:

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej dla porównania z nusinersenem dla populacji objawowej z perspektywy wspólnej.

Tabela 100. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Nusinersen	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa	[redacted]										
Brak dyskontowania	[redacted]										

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Nusinersen	
Horyzont czasowy: 10 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy: 20 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Brak danych długoterminowych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log- normalna:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log- normalna:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS w stanie D: PNCR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS w stanie D: ENDEAR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS w stanie C: Zerres 1997	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Brak przerwania leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przerwanie leczenia w stanie B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczności: CHERISH	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczności: Belter 2020	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczności: *Lloyd 2019*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty standardowej opieki: minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty standardowej opieki: maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	10 794 403	10,55	5 872 444	3,89	4 921 960	6,65	739 771	4 965 468,44	1 023 439	1 508 140	13 083 546,04
Brak dyskontowania	14 514 515	28,96	12 001 686	8,06	2 512 829	20,90	120 226	9 707 666,63	501 223	1 489 541	34 849 901,74

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Nusinersen	
Horyzont czasowy: 10 lat	9 899 696	3,12	3 776 907	1,58	6 122 789	1,54	3 988 579	2 951 351,06	3 172 912	2 382 927	6 067 773,59
Horyzont czasowy: 20 lat	10 302 785	5,69	5 024 947	2,71	5 277 838	2,98	1 770 434	3 988 614,57	1 811 592	1 856 934	8 588 765,65
Brak danych długcterminowych	10 673 455	9,11	5 872 444	3,89	4 801 011	5,22	920 165	4 824 358,74	1 171 441	1 508 140	11 190 551,44
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log- normalna:	10 793 877	10,55	5 876 332	3,89	4 917 546	6,65	739 108	4 969 555,49	1 023 389	1 509 139	13 093 784,50
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log- normalna:	10 810 799	10,55	5 954 884	3,89	4 855 915	6,65	729 845	5 026 620,95	1 024 994	1 529 312	13 275 128,89
OS w stanie D: PNCR	10 879 051	10,51	5 874 698	3,89	5 004 354	6,61	756 847	4 881 906,42	1 035 558	1 508 890	12 954 248,30
OS w stanie D: ENDEAR	10 897 257	10,54	5 884 934	3,89	5 012 323	6,65	753 896	4 880 952,87	1 033 651	1 511 306	13 012 667,73
OS w stanie C: Zerres 1997	10 507 475	8,00	5 416 660	3,28	5 090 815	4,71	1 080 121	4 467 112,80	1 314 236	1 650 450	10 838 954,04
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej	10 790 228	10,50	5 868 210	3,89	4 922 018	6,61	744 274	4 958 333,31	1 027 637	1 509 758	13 037 304,25
Brak przerwania leczenia	10 794 403	10,55	8 016 460	6,57	2 777 943	3,98	698 687	6 478 702,25	1 023 439	1 219 932	10 268 931,66
Przerwanie leczenia w stanie B	10 794 403	10,55	5 834 525	3,81	4 959 878	6,74	735 976	4 945 488,35	1 023 439	1 532 174	13 318 257,01
Użyteczności: CHERISH	10 794 403	14,27	5 872 444	7,88	4 921 960	6,39	770 827	4 918 216,53	756 562	745 007	8 197 347,23
Użyteczności: Belter 2020	10 794 403	4,37	5 872 444	1,40	4 921 960	2,97	1 658 995	4 315 616,44	2 469 143	4 180 004	15 275 376,23
Użyteczności: *Lloyd 2019*	10 794 403	0,43	5 872 444	-1,21	4 921 960	1,65	2 989 523	4 082 854,33	24 896 792	-4 841 906	-3 588 600,90
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	10 794 403	11,45	5 872 444	4,32	4 921 960	7,13	690 613	5 048 951,99	942 950	1 359 191	12 761 964,34
Koszty standardowej opieki: minimum	10 529 134	10,55	5 642 033	3,89	4 887 100	6,65	734 532	4 997 745,43	998 288	1 448 967	12 751 286,01
Koszty standardowej opieki: maksimum	11 059 673	10,55	6 102 854	3,89	4 956 819	6,65	745 011	4 933 191,44	1 048 590	1 567 313	13 415 806,07
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	10 782 112	10,55	5 872 444	3,89	4 909 669	6,65	737 924	4 976 849,03	1 022 274	1 508 140	13 094 926,64

Wyniki analizy wrażliwości uzyskane przy przyjęciu perspektywy wspólnej pozostają spójne z otrzymanymi dla perspektywy płatnika publicznego.

ON-A vs RYS:

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej dla porównania z rysdyplamem dla populacji objawowej z perspektywy wspólnej.

Tabela 101. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Rysdyplam	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa	[redacted]										
Brak dyskontowania											
Horyzont czasowy: 10 lat											
Horyzont czasowy: 20 lat											
Brak danych długcterminowych											
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log- normalna:											
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log- normalna:											
OS w stanie D: PNCR											
OS w stanie D: ENDEAR											
OS w stanie C: Zerres 1997											
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej											
Brak przerwania leczenia											
Przerwanie leczenia w stanie B											
Użyteczności: CHERISH											
Użyteczności: Belter 2020											
Użyteczności: *Lloyd 2019*											
Wzrost użyteczności związany z leczeniem											

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Rysdyplam	
Koszty standardowej opieki: minimum	[redacted]										
Koszty standardowej opieki: maksimum	[redacted]										
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	[redacted]										
Dawka RYS: minimum	[redacted]										
Dawka RYS: maksimum	[redacted]										
Wariant bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	10 794 403	10,55	3 114 082	3,24	7 680 321	7,30	1 051 540	2 526 103,23	1 023 439	960 157	7 731 992,74
Brak dyskontowania	14 514 515	28,96	6 575 642	6,19	7 938 874	22,76	348 749	5 011 950,43	501 223	1 061 557	23 374 291,09
Horyzont czasowy: 10 lat	9 899 696	3,12	1 893 759	1,55	8 005 937	1,57	5 110 006	1 213 273,29	3 172 912	1 219 146	2 705 668,06
Horyzont czasowy: 20 lat	10 302 785	5,69	2 629 976	2,40	7 672 809	3,29	2 331 232	1 825 732,30	1 811 592	1 097 729	4 590 888,44
Brak danych długcterminowych	10 673 455	9,11	3 114 082	3,24	7 559 373	5,87	1 288 218	2 384 993,53	1 171 441	960 157	6 567 509,38
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log- normalna:	10 793 877	10,55	3 114 086	3,24	7 679 791	7,30	1 051 467	2 526 594,24	1 023 389	960 158	7 732 492,84
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log- normalna:	10 810 799	10,55	3 160 572	3,24	7 650 227	7,30	1 047 419	2 553 968,70	1 024 994	974 491	7 856 798,31
OS w stanie D: PNCR	10 879 051	10,51	3 315 949	3,28	7 563 102	7,22	1 046 939	2 620 560,27	1 035 558	1 010 504	8 106 286,78
OS w stanie D: ENDEAR	10 897 257	10,54	3 341 386	3,30	7 555 871	7,24	1 042 957	2 630 896,24	1 033 651	1 013 207	8 150 434,65
OS w stanie C: Zerres 1997	10 507 475	8,00	2 819 386	2,73	7 688 090	5,26	1 460 549	2 159 295,88	1 314 236	1 032 257	6 262 541,56
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej	10 790 228	10,50	3 111 317	3,24	7 678 910	7,26	1 057 328	2 520 126,78	1 027 637	961 033	7 702 460,38
Brak przerwania leczenia	10 794 403	10,55	4 353 228	5,36	6 441 175	5,19	1 240 885	3 300 969,96	1 023 439	812 716	6 292 095,65
Przerwanie leczenia w stanie B	10 794 403	10,55	3 114 082	3,24	7 680 321	7,30	1 051 540	2 526 103,23	1 023 439	960 157	7 731 992,74
Użyteczności: CHERISH	10 794 403	14,27	3 114 082	6,36	7 680 321	7,91	971 375	2 632 358,30	756 562	489 555	4 822 610,17
Użyteczności: Belter 2020	10 794 403	4,37	3 114 082	1,28	7 680 321	3,09	2 484 184	1 783 587,19	2 469 143	2 432 814	8 202 945,11

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Rysdyplam	
Użyteczności: *Lloyd 2019*	10 794 403	0,43	3 114 082	-0,96	7 680 321	1,39	5 517 138	1 483 984,81	24 896 792	-3 248 850	-2 949 068,56
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	10 794 403	11,45	3 114 082	3,67	7 680 321	7,78	987 233	2 609 969,58	942 950	849 023	7 354 417,99
Koszty standardowej opieki: minimum	10 529 134	10,55	2 933 930	3,24	7 595 204	7,30	1 039 886	2 604 915,99	998 288	904 611	7 435 157,90
Koszty standardowej opieki: maksimum	11 059 673	10,55	3 294 233	3,24	7 765 439	7,30	1 063 194	2 447 290,47	1 048 590	1 015 703	8 028 827,58
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	10 782 112	10,55	3 114 082	3,24	7 668 030	7,30	1 049 857	2 537 483,82	1 022 274	960 157	7 743 373,33
Dawka RYS: minimum	10 794 403	10,55	3 018 773	3,24	7 775 631	7,30	1 064 589	2 437 853,95	1 023 439	930 771	7 445 007,18
Dawka RYS: maksimum	10 794 403	10,55	3 189 462	3,24	7 604 941	7,30	1 041 219	2 595 899,69	1 023 439	983 399	7 958 970,00

Wyniki analizy wrażliwości uzyskane przy przyjęciu perspektywy wspólnej pozostają spójne z otrzymanymi dla perspektywy płatnika publicznego.

1.6.5. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji, w formie tabelarycznej oraz w postaci:

- wykresu (*incremental) scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji;
- krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

1.6.5.1. Perspektywa NFZ

ON-A vs NUS:

Tabela 102. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ

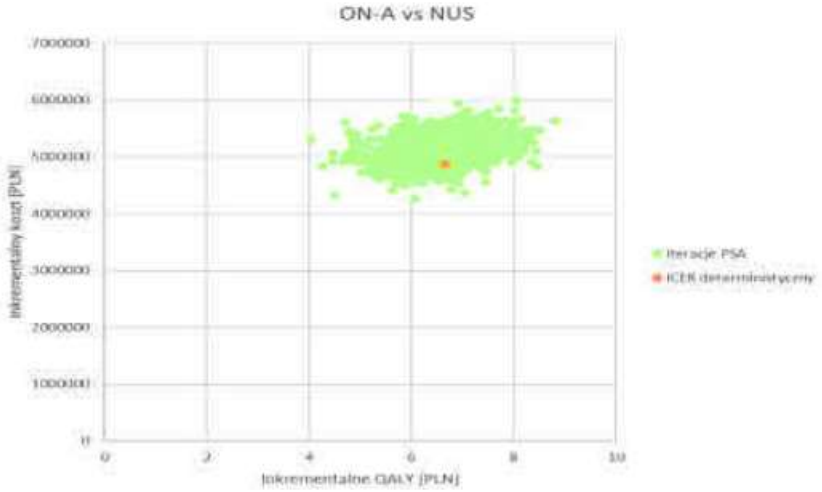
Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	ON-A	NUS	ON-A	NUS			
Wariant z uwzględnieniem RSS							
Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez uwzględnienia RSS							
Średnia	10 501 037	5 345 594	10,56	3,93	5 155 442	6,63	777 336
Minimum	10 105 592	4 443 877	6,19	1,92	5 661 716	4,26	571 332
Maksimum	10 997 034	6 307 912	13,86	6,15	4 689 122	7,71	1 317 618

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). W wariancie z uwzględnieniem RSS prawdopodobieństwo, że ON-A jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) wynosi [redacted], natomiast w wariancie bez uwzględnienia RSS 0%.

Rysunek 3. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ

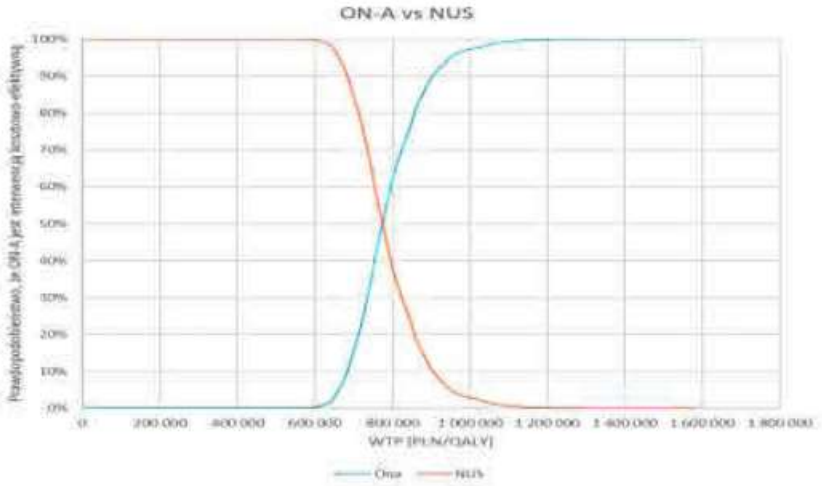
[redacted]

Rysunek 4. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ



Rysunek 5. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ

Rysunek 6. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ



ON-A vs RYS:

Tabela 103. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ

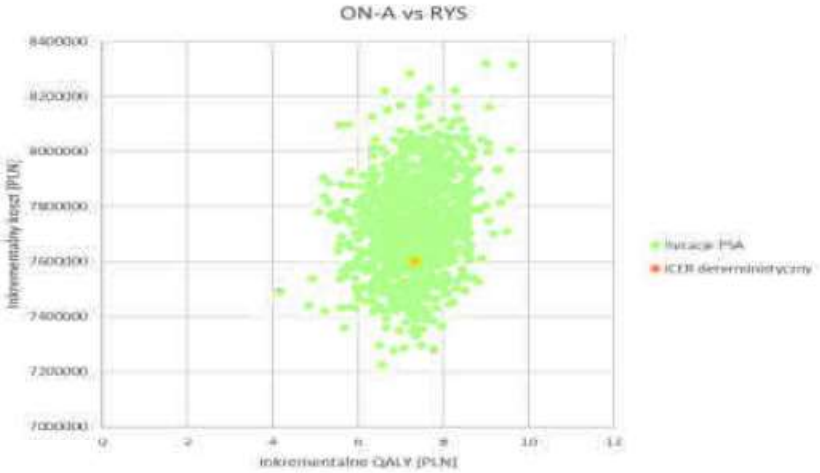
Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	ON-A	RYS	ON-A	RYS			
Wariant z uwzględnieniem RSS							
Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez uwzględnienia RSS							
Średnia	10 501 037	2 763 840	10,56	3,26	7 737 197	7,30	1 059 421
Minimum	10 105 592	2 220 222	6,19	1,38	7 885 370	4,81	812 750
Maksimum	10 997 034	3 341 952	13,86	5,08	7 655 082	8,78	1 793 611

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). Dla obu wariantów prawdopodobieństwo, że ON-A jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) wynosi [redacted].

Rysunek 7. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ

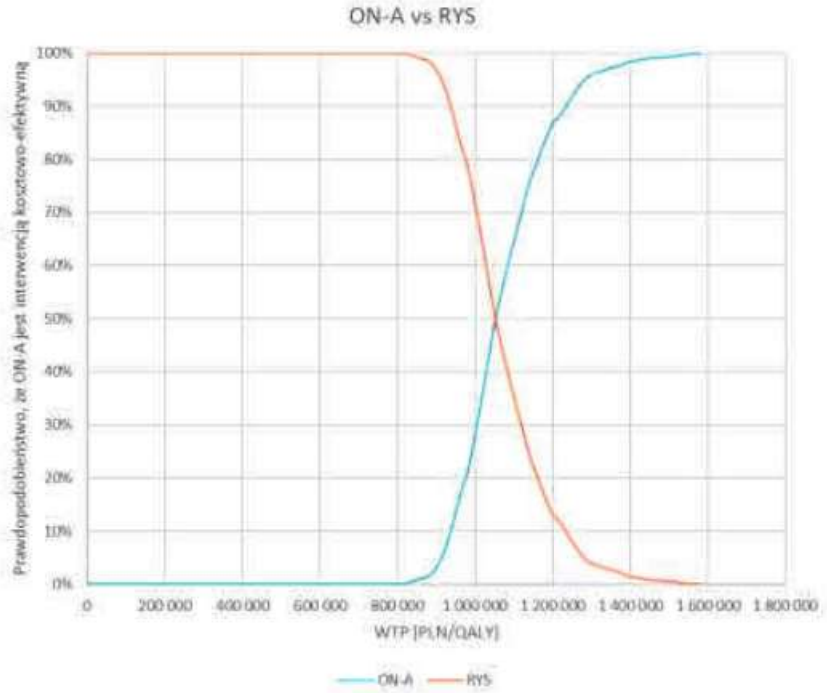
[redacted]

Rysunek 8. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ



Rysunek 9. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ

Rysunek 10. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ



1.6.5.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

ON-A vs NUS:

Tabela 104.Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

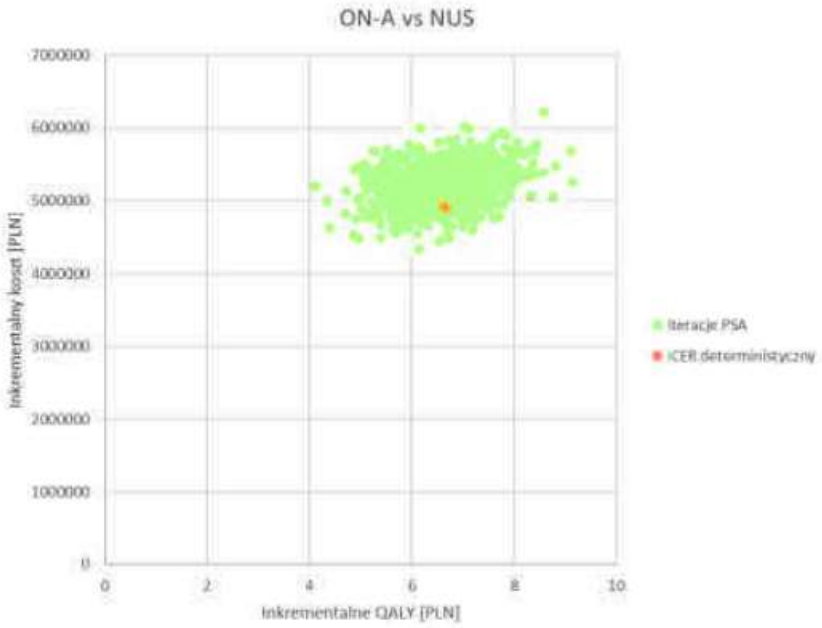
Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	ON-A	NUS	ON-A	NUS			
Wariant z uwzględnieniem RSS							
Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez uwzględnienia RSS							
Średnia	10 715 922	5 487 373	10,56	3,93	5 228 549	6,63	788 330
Minimum	10 308 108	4 652 408	6,47	1,38	5 655 700	5,08	574 663
Maksimum	11 187 757	6 526 122	13,88	5,74	4 661 636	8,14	1 262 735

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). W wariancie z uwzględnieniem RSS prawdopodobieństwo, że ON-A jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) wynosi [redacted], natomiast w wariancie bez uwzględnienia RSS 0%.

Rysunek 11. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

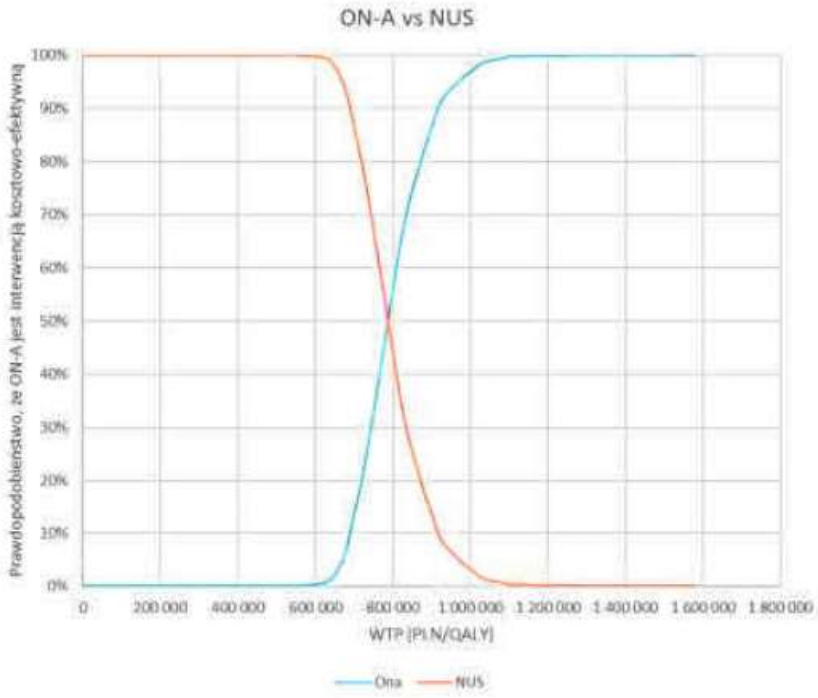
[redacted]

Rysunek 12. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)



Rysunek 13. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Rysunek 14. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)



ON-A vs RYS:

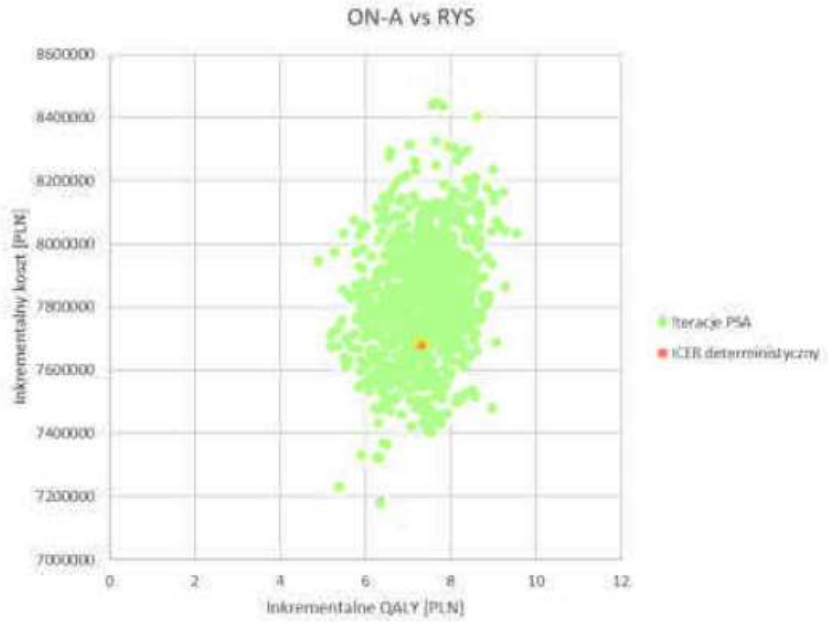
Tabela 105. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	ON-A	RYS	ON-A	RYS			
Wariant z uwzględnieniem RSS							
Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez uwzględnienia RSS							
Średnia	10 715 922	2 894 902	10,56	3,26	7 821 020	7,30	1 071 067
Minimum	10 308 108	2 274 480	6,47	1,01	8 033 628	5,45	833 083
Maksimum	11 187 757	3 560 304	13,88	4,99	7 627 453	8,89	1 623 941

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). Dla obu wariantów prawdopodobieństwo, że ON-A jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) wynosi [redacted].

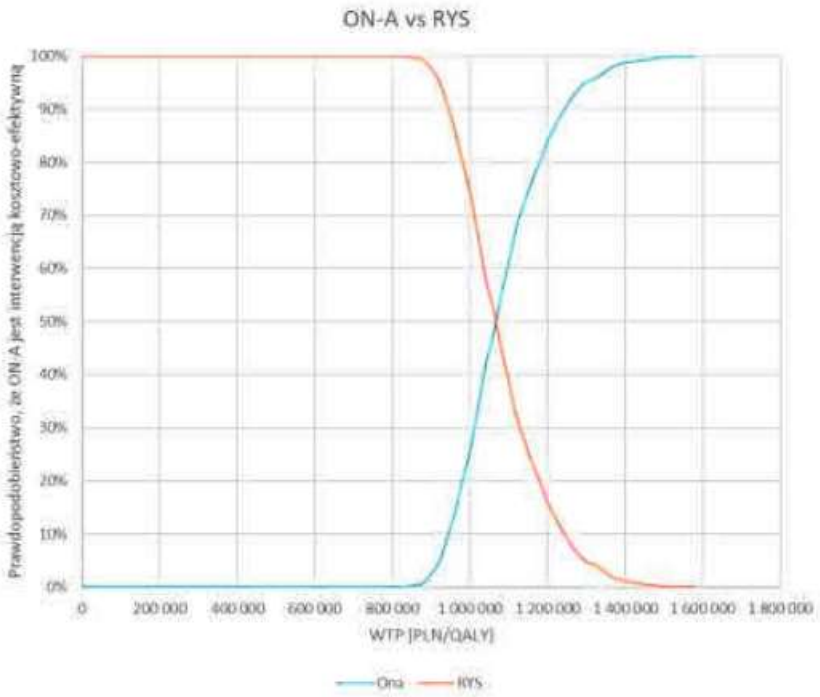
Rysunek 15. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Rysunek 16. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)



Rysunek 17. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Rysunek 18. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)



1.7. Wyniki analizy użyteczności kosztów – populacja przedobjawowa

1.7.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje prezentację kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywanych terapii (ON-A, NUS, RYS) w populacji przedobjawowej. Przedstawione wartości dotyczą leczenia jednego „uśrednionego" pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 106. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych – SMA przedobjawowe

Kategoria		ON-A	NUS	RYS
Populacja przedobjawowa: łącznie				
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Z dyskontowaniem	70,84	70,06	52,59
	Bez dyskontowania	25,84	25,60	20,07
Lata życia (LY)	Z dyskontowaniem	76,61	76,38	70,75
	Bez dyskontowania	26,99	26,97	26,40
Populacja przedobjawowa: pacjenci z dwiema kopiami genu SMN2				
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Z dyskontowaniem	69,41	67,39	42,84
	Bez dyskontowania	25,39	24,75	16,98
Lata życia (LY)	Z dyskontowaniem	76,15	75,53	67,62
	Bez dyskontowania	26,94	26,89	26,08
Populacja przedobjawowa: pacjenci trzema kopiami genu SMN2				
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Z dyskontowaniem	71,77	71,79	58,90
	Bez dyskontowania	26,14	26,15	22,06
Lata życia (LY)	Z dyskontowaniem	76,91	76,93	72,77
	Bez dyskontowania	27,02	27,03	26,60

Oszacowana dla SMA przedobjawowego średnia liczba zdyskontowanych QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi 25,84 dla ON-A, 25,60 dla NUS oraz 20,07 dla RYS.

Oszacowana dla SMA przedobjawowego średnia liczba zdyskontowanych średnia LY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi 26,99 dla ON-A, 26,97 dla NUS oraz 26,40 dla RYS.

W kolejnych tabelach zaprezentowano zestawienie kosztów z podziałem na poszczególne kategorie uwzględnione w modelu. Przedstawiono wartości zdyskontowane.

Tabela 107. Zestawienie kosztów – SMA przedobjawowe – perspektywa NFZ

Kategoria	ON-A	NUS	RYS
Populacja przedobjawowa: łącznie			
Koszt leków z RSS [PLN]	[redacted] 9 020 160 bez RSS	13 156 397	8 078 077
Koszt podania leków [PLN]	1 579	64 770	0
Koszt kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym [PLN]	4 606	19 038	18 671
Koszt SMA - bezpośrednie medyczne [PLN]	824 234	854 143	1 494 723
Koszt SMA - bezpośrednie niemedyczne i opieka nieformalna [PLN]	0	0	0
Koszt SMA - utrata produktywności opiekunów [PLN]	0	0	0
Koszty całkowite	[redacted] 9 850 580 bez RSS	**14 094 348**	**9 591 471**
Populacja przedobjawowa: pacjenci z dwiema kopiami genu SMN2			

Kategoria	ON-A	NUS	RYS
Koszt leków z RSS [PLN]	[redacted] 9 020 160 bez RSS	13 134 316	8 018 578
Koszt podania leków [PLN]	1 579	64 662	0
Koszt kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym [PLN]	4 606	19 006	18 553
Koszt SMA - bezpośrednie medyczne [PLN]	876 985	952 692	1 853 383
Koszt SMA - bezpośrednie niemedyczne i opieka nieformalna [PLN]	0	0	0
Koszt SMA - utrata produktywności opiekunów [PLN]	0	0	0
Koszty całkowite z RSS	[redacted] **9 903 330 bez RSS**	**14 170 677**	**9 890 515**
Populacja przedobjawowa: pacjenci trzema kopiami genu SMN2			
Koszt leków z RSS [PLN]	[redacted] 9 020 160 bez RSS	13 170 686	8 116 582
Koszt podania leków [PLN]	1 579	64 841	0
Koszt kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym [PLN]	4 606	19 058	18 748
Koszt SMA - bezpośrednie medyczne [PLN]	790 095	790 364	1 262 607
Koszt SMA - bezpośrednie niemedyczne i opieka nieformalna [PLN]	0	0	0
Koszt SMA - utrata produktywności opiekunów [PLN]	0	0	0
Koszty całkowite z RSS	[redacted] **9 816 440 bez RSS**	**14 044 950**	**9 397 937**

Tabela 108. Zestawienie kosztów – SMA przedobjawowe – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Kategoria	ON-A	NUS	RYS
Populacja przedobjawowa: łącznie			
Koszt leków z RSS [PLN]	[redacted] 9 020 160 bez RSS	13 156 397	8 078 077
Koszt podania leków [PLN]	1 579	64 770	0
Koszt kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym [PLN]	4 606	19 038	18 671
Koszt SMA - bezpośrednie medyczne [PLN]	929 844	964 426	1 705 297
Koszt SMA - bezpośrednie niemedyczne i opieka nieformalna [PLN]	0	0	0
Koszt SMA - utrata produktywności opiekunów [PLN]	0	0	0
Koszty całkowite z RSS	[redacted] **9 956 189 bez RSS**	**14 204 631**	**9 802 045**
Populacja przedobjawowa: pacjenci z dwiema kopiami genu SMN2			
Koszt leków z RSS [PLN]	[redacted] 9 020 160 bez RSS	13 134 316	8 018 578
Koszt podania leków [PLN]	1 579	64 662	0
Koszt kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym [PLN]	4 606	19 006	18 553
Koszt SMA - bezpośrednie medyczne [PLN]	990 851	1 078 401	2 120 103
Koszt SMA - bezpośrednie niemedyczne i opieka nieformalna [PLN]	0	0	0
Koszt SMA - utrata produktywności opiekunów [PLN]	0	0	0
Koszty całkowite z RSS	[redacted] **10 017 197 bez RSS**	**14 296 386**	**10 157 234**
Populacja przedobjawowa: pacjenci trzema kopiami genu SMN2			
Koszt leków z RSS [PLN]	[redacted] 9 020 160 bez RSS	13 170 686	8 116 582
Koszt podania leków [PLN]	1 579	64 841	0
Koszt kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym [PLN]	4 606	19 058	18 748
Koszt SMA - bezpośrednie medyczne [PLN]	890 361	890 664	1 436 845
Koszt SMA - bezpośrednie niemedyczne i opieka nieformalna [PLN]	0	0	0
Koszt SMA - utrata produktywności opiekunów [PLN]	0	0	0

Kategoria	ON-A	NUS	RYS
Koszty całkowite z RSS	[redacted] 9 916 706 bez RSS	14 145 249	9 572 175

Tabela 109. Zestawienie kosztów – SMA przedobjawowe – dodatkowa perspektywa społeczna

Kategoria	ON-A	NUS	RYS
Populacja przedobjawowa: łącznie			
Koszt leków z RSS [PLN]	[redacted] 9 020 160 bez RSS	13 156 397	8 078 077
Koszt podania leków [PLN]	1 579	64 770	0
Koszt kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym [PLN]	4 606	19 038	18 671
Koszt SMA - bezpośrednie medyczne [PLN]	929 844	964 426	1 705 297
Koszt SMA - bezpośrednie niemedyczne i opieka nieformalna [PLN]	262 845	263 741	280 948
Koszt SMA - utrata produktywności opiekunów [PLN]	120 461	124 541	211 680
Koszty całkowite z RSS	[redacted] 10 339 495 bez RSS	14 592 913	10 294 672
Populacja przedobjawowa: pacjenci z dwiema kopiami genu SMN2			
Koszt leków z RSS [PLN]	[redacted] 9 020 160 bez RSS	13 134 316	8 018 578
Koszt podania leków [PLN]	1 579	64 662	0
Koszt kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym [PLN]	4 606	19 006	18 553
Koszt SMA - bezpośrednie medyczne [PLN]	990 851	1 078 401	2 120 103
Koszt SMA - bezpośrednie niemedyczne i opieka nieformalna [PLN]	264 280	266 422	290 652
Koszt SMA - utrata produktywności opiekunów [PLN]	127 639	137 952	260 476
Koszty całkowite z RSS	[redacted] 10 409 116 bez RSS	14 700 759	10 708 362
Populacja przedobjawowa: pacjenci trzema kopiami genu SMN2			
Koszt leków z RSS [PLN]	[redacted] 9 020 160 bez RSS	13 170 686	8 116 582
Koszt podania leków [PLN]	1 579	64 841	0
Koszt kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym [PLN]	4 606	19 058	18 748
Koszt SMA - bezpośrednie medyczne [PLN]	890 361	890 664	1 436 845
Koszt SMA - bezpośrednie niemedyczne i opieka nieformalna [PLN]	261 917	262 006	274 668
Koszt SMA - utrata produktywności opiekunów [PLN]	115 816	115 861	180 100
Koszty całkowite z RSS	[redacted] 10 294 439 bez RSS	14 523 117	10 026 942

1.7.2. Analiza podstawowa

1.7.2.1. Perspektywa NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Zolgensma® z perspektywy NFZ dla populacji przedobjawowej. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego dożywotniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego" pacjenta.

Tabela 110. Wyniki analizy ekonomicznej – SMA przedobjawowe – perspektywa NFZ

Kategoria	ON-A	NUS	RYS	Wynik inkrementalny	
				ON-A vs NUS	ON-A vs RYS
	Z uwzględnieniem RSS				
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Całkowite QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena progowa produktu Zolgensma® [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bez uwzględnienia RSS					
Koszty całkowite [PLN]	9 850 580	14 094 348	9 591 471	-4 243 768	259 108
Całkowite QALY	25,84	25,60	20,07	0,25	5,78
ICUR [PLN/QALY]	-	-	-	**ON-A terapia dominująca**	**44 846**
Cena progowa produktu Zolgensma® [PLN]	-	-	-	12 322 665,56	9 128 614,84

ON-A vs NUS:

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest [redacted] terapią dominującą względem nusinersenu.

ON-A vs RYS:

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu do RYS. Wartość współczynnika ICUR nie przekracza progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (ICUR 44 846 PLN/QALY).

1.7.2.1. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Zolgensma® z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) dla populacji przedobjawowej. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego dożywotniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego" pacjenta.

Tabela 111. Wyniki analizy ekonomicznej – SMA przedobjawowe – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Kategoria	ON-A	NUS	RYS	Wynik inkrementalny	
				ON-A vs NUS	ON-A vs RYS
Z uwzględnieniem RSS					
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena progowa produktu Zolgensma® [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bez uwzględnienia RSS					
Koszty całkowite [PLN]	9 956 189	14 204 631	9 802 045	-4 248 442	154 144

Kategoria	ON-A	NUS	RYS	Wynik inkrementalny	
				ON-A vs NUS	ON-A vs RYS
Całkowite QALY	25,84	25,60	20,07	0,25	5,78
ICUR [PLN/QALY]				ON-A terapia dominująca	26 679
Cena progowa produktu Zolgensma® [PLN]				12 326 992,97	9 225 804,16

ON-A vs NUS:

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest [redacted] terapią dominującą względem nusinersenu.

ON-A vs RYS:

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu do RYS. Wartość współczynnika ICUR nie przekracza progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (ICUR 26 679 PLN/QALY).

1.7.3. Analiza dodatkowa z perspektywy społecznej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej dodatkowej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Zolgensma® z perspektywy społecznej dla populacji przedobjawowej. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego dożywotniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego" pacjenta.

Tabela 112. Wyniki analizy ekonomicznej – SMA przedobjawowe – perspektywa społeczna

Kategoria	ON-A	NUS	RYS	Wynik inkrementalny	
				ON-A vs NUS	ON-A vs RYS
Z uwzględnieniem RSS					
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena progowa produktu Zolgensma® [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bez uwzględnienia RSS					
Koszty całkowite [PLN]	10 339 495	14 592 913	10 294 672	-4 253 417	44 823
Całkowite QALY	25,56	25,07	14,21	0,49	11,35
ICUR [PLN/QALY]	-	-	-	ON-A terapia dominująca	3 950
Cena progowa produktu Zolgensma® [PLN]	-	-	-	12 374 973,90	10 416 149,71

ON-A vs NUS:

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest [redacted] terapią dominującą względem nusinersenu.

ON-A vs RYS:

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu do RYS. Wartość współczynnika ICUR nie przekracza progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (ICUR 3 950 PLN/QALY).

1.7.4. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej.

1.7.4.1. Perspektywa NFZ

ON-A vs NUS:

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej dla porównania z nusinersenem dla populacji przedobjawowej z perspektywy NFZ.

Tabela 113. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Nusinersen	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa	[redacted]										
Brak dyskontowania	[redacted]										
Horyzont czasowy: 10 lat	[redacted]										
Horyzont czasowy: 20 lat	[redacted]										
Populacja: 2 kopie genu SMN2	[redacted]										
Populacja: 3 kopie genu SMN2	[redacted]										
Kamienie milowe: BSID	[redacted]										
OS w stanie HS2: Zerres 1997	[redacted]										
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej	[redacted]										
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma	[redacted]										
Użyteczności: CHERISH	[redacted]										
Użyteczności: Belter 2020	[redacted]										

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Nusinersen	
Użyteczności: *Lloyd 2019*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty standardowej opieki: minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty standardowej opieki: maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dyskontynuacja NUS: 3%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	9 850 580	25,84	14 094 348	25,60	-4 243 768	0,25	-17 297 457	12 322 665,56	381 172	550 614	12 404 496,64
Brak dyskontowania	12 143 915	70,84	51 321 372	70,06	-39 177 457	0,78	-50 417 134	44 762 409,92	171 426	732 496	45 152 458,39
Horyzont czasowy: 10 lat	9 353 839	8,31	6 046 237	8,24	3 307 602	0,07	46 956 616	5 299 823,31	1 125 743	733 892	5 335 271,47
Horyzont czasowy: 20 lat	9 556 465	14,21	9 327 590	14,09	228 875	0,12	1 831 758	8 160 105,32	672 330	662 047	8 214 672,72
Populacja: 2 kopie genu SMN2	9 903 330	25,39	14 170 677	24,75	-4 267 347	0,64	-6 681 544	12 413 837,33	390 052	572 527	12 639 820,54
Populacja: 3 kopie genu SMN2	9 816 440	26,14	14 044 950	26,15	-4 228 509	-0,01	458 785 624	12 263 661,46	375 590	537 189	12 260 701,87
Kamienie milowe: BSID	9 987 093	24,67	14 094 348	25,60	-4 107 254	-0,93	4 421 524	11 989 256,32	404 851	550 614	11 679 422,71
OS w stanie HS2: Zerres 1997	9 838 356	25,74	13 952 117	25,42	-4 113 761	0,32	-12 876 699	12 215 356,55	382 267	548 920	12 321 412,87
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej	9 850 401	25,84	14 092 092	25,59	-4 241 691	0,25	-17 169 311	12 321 043,47	381 196	550 607	12 403 443,28
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma	9 850 442	25,84	14 092 602	25,59	-4 242 161	0,25	-17 198 038	12 321 410,54	381 190	550 608	12 403 682,21
Użyteczności: CHERISH	9 850 580	25,67	14 094 348	25,34	-4 243 768	0,34	-12 541 801	12 339 065,42	383 665	556 285	12 453 702,39
Użyteczności: Belter 2020	9 850 580	24,56	14 094 348	23,40	-4 243 768	1,16	-3 651 542	12 484 293,38	401 041	602 314	12 927 563,28
Użyteczności: *Lloyd 2019*	9 850 580	22,34	14 094 348	19,62	-4 243 768	2,71	-1 564 247	12 757 678,13	441 006	718 234	14 083 630,98
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	9 850 580	25,88	14 094 348	25,66	-4 243 768	0,22	-19 737 916	12 317 317,94	380 658	549 213	12 388 752,36

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Nusinersen	
Koszty standardowej opieki: minimum	9 726 944	25,84	13 966 226	25,60	-4 239 282	0,25	-17 279 171	12 318 511,58	376 388	545 609	12 399 205,63
Koszty standardowej opieki: maksimum	9 974 215	25,84	14 222 469	25,60	-4 248 255	0,25	-17 315 743	12 326 819,54	385 956	555 619	12 409 787,64
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	9 448 957	25,84	13 740 630	25,60	-4 291 673	0,25	-17 492 716	12 367 022,01	365 631	536 796	12 445 713,99
Dyskontynuacja NUS: 3%	9 850 580	25,84	14 039 910	25,58	-4 189 331	0,26	-15 888 470	13 259 690,87	381 172	548 880	13 354 214,42

[redacted]

Wyniki analizy w wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka pozostają spójne w rezultatami uzyskanymi przy przyjęciu RSS, z wyjątkiem scenariuszy zakładających skrócenie horyzontu czasowego analizy (w których ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną).

ON-A vs RYS:

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej dla porównania z rysdyplamem dla populacji przedobjawowej z perspektywy NFZ.

Tabela 114. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Rysdyplam	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa	[redacted]										
Brak dyskontowania	[redacted]										
Horyzont czasowy: 10 lat	[redacted]										

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Rysdyplam	
Horyzont czasowy: 20 lat	[redacted]										
Populacja: 2 kopie genu SMN2	[redacted]										
Populacja: 3 kopie genu SMN2	[redacted]										
Kamienie milowe: BSID	[redacted]										
OS w stanie HS2: Zerres 1997	[redacted]										
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej	[redacted]										
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma	[redacted]										
Użyteczności: CHERISH	[redacted]										
Użyteczności: Belter 2020	[redacted]										
Użyteczności: *Lloyd 2019*	[redacted]										
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	[redacted]										
Koszty standardowej opieki: minimum	[redacted]										
Koszty standardowej opieki: maksimum	[redacted]										
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	[redacted]										
Dawka RYS: minimum	[redacted]										
Dawka RYS: maksimum	[redacted]										
Dyskontynuacja NUS: 3%	[redacted]										
Wariant bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	9 850 580	25,84	9 591 471	20,07	259 108	5,78	44 846	9 128 614,84	381 172	478 016	10 667 327,97
Brak dyskontowania	12 143 915	70,84	35 771 296	52,59	-23 627 381	18,25	-1 294 821	33 444 021,57	171 426	680 151	41 718 997,56
Horyzont czasowy: 10 lat	9 353 839	8,31	3 423 858	6,66	5 929 981	1,65	3 595 204	3 150 047,58	1 125 743	514 122	3 644 462,90
Horyzont czasowy: 20 lat	9 556 465	14,21	5 986 732	11,27	3 569 733	2,94	1 214 099	5 563 016,64	672 330	531 034	6 490 398,50

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Rysdyplam	
Populacja: 2 kopie genu SMN2	9 903 330	25,39	9 890 515	16,98	12 816	8,41	1 523	9 821 129,60	390 052	582 569	12 875 914,66
Populacja: 3 kopie genu SMN2	9 816 440	26,14	9 397 937	22,06	418 503	4,07	102 762	8 680 436,54	375 590	425 949	9 568 704,93
Kamienie milowe: BSID	9 987 093	24,67	9 591 471	20,07	395 622	4,60	85 941	8 795 205,61	404 851	478 016	10 021 188,59
OS w stanie HS2: Zerres 1997	9 838 356	25,74	8 216 576	17,80	1 621 781	7,94	204 378	8 247 226,33	382 267	461 563	10 239 646,60
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej	9 850 401	25,84	9 571 894	20,02	278 507	5,82	47 867	9 117 817,34	381 196	478 057	10 667 576,93
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma	9 850 442	25,84	9 576 324	20,03	274 118	5,81	47 187	9 120 266,22	381 190	478 049	10 667 538,13
Użyteczności: CHERISH	9 850 580	25,67	9 591 471	22,28	259 108	3,40	76 302	8 708 722,13	383 665	430 514	9 463 736,87
Użyteczności: Belter 2020	9 850 580	24,56	9 591 471	14,59	259 108	9,97	25 993	9 867 353,98	401 041	657 206	14 175 993,80
Użyteczności: *Lloyd 2019*	9 850 580	22,34	9 591 471	9,74	259 108	12,60	20 563	10 331 379,75	441 006	985 140	19 603 786,47
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	9 850 580	25,88	9 591 471	20,79	259 108	5,09	50 895	9 007 568,69	380 658	461 422	10 285 194,09
Koszty standardowej opieki: minimum	9 726 944	25,84	9 367 263	20,07	359 682	5,78	62 254	9 035 491,40	376 388	466 842	10 514 426,89
Koszty standardowej opieki: maksimum	9 974 215	25,84	9 815 680	20,07	158 535	5,78	27 439	9 221 738,29	385 956	489 190	10 820 229,06
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	9 448 957	25,84	9 413 932	20,07	35 024	5,78	6 062	9 336 100,09	365 631	469 168	10 827 478,45
Dawka RYS: minimum	9 850 580	25,84	9 373 357	20,07	477 222	5,78	82 598	8 926 657,81	381 172	467 146	10 407 218,28
Dawka RYS: maksimum	9 850 580	25,84	9 723 336	20,07	127 244	5,78	22 023	9 250 711,65	381 172	484 588	10 824 582,03
Dyskontynuacja NUS: 3%	9 850 580	25,84	9 547 317	20,01	303 262	5,83	51 997	9 827 299,57	381 172	477 113	11 499 538,70

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka w 18 z 19 scenariuszy otrzymano kierunek wyników zbieżny z analizą podstawową, tj. ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu z rysdyplamem, przy czym w 15 scenariuszach ON-A jest terapią kosztowo-efektywną, a tylko w 3 ICUR przekracza

próg opłacalności technologii medycznych w Polsce (horyzont czasowy 10 oraz 20 lat, przeżycie całkowite w stanie HS2 na podstawie *Zerres 1997*). Zakładając brak dyskontowania onasemnogen abeparwowek jest terapią dominującą w porównaniu z rysdyplamem (niższe koszty oraz wyższe efekty zdrowotne ON-A).

1.7.4.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

ON-A vs NUS:

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej dla porównania z nusinersenem dla populacji przedobjawowej z perspektywy wspólnej.

Tabela 115. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Nusinersen	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa	[redacted]										
Brak dyskontowania	[redacted]										
Horyzont czasowy: 10 lat	[redacted]										
Horyzont czasowy: 20 lat	[redacted]										
Populacja: 2 kopie genu SMN2	[redacted]										
Populacja: 3 kopie genu SMN2	[redacted]										
Kamienie milowe: BSID	[redacted]										
OS w stanie HS2: Zerres 1997	[redacted]										
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej	[redacted]										
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma	[redacted]										
Użyteczności: CHERISH	[redacted]										
Użyteczności: Belter 2020	[redacted]										
Użyteczności: *Lloyd 2019*	[redacted]										
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	[redacted]										

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Nusinersen	
Koszty standardowej opieki: minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty standardowej opieki: maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dyskontynuacja NUS: 3%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	**9 956 189**	**25,84**	**14 204 631**	**25,60**	**-4 248 442**	**0,25**	**-17 316 506**	**12 326 992,97**	**385 259**	**554 922**	**12 409 802,76**
Brak dyskontowania	12 543 003	70,84	51 735 539	70,06	-39 192 536	0,78	-50 436 539	44 776 371,73	177 059	738 407	45 170 673,40
Horyzont czasowy: 10 lat	9 395 786	8,31	6 089 992	8,24	3 305 794	0,07	46 930 958	5 301 496,78	1 130 792	739 203	5 337 291,33
Horyzont czasowy: 20 lat	9 624 389	14,21	9 398 550	14,09	225 840	0,12	1 807 464	8 162 915,94	677 108	667 084	8 218 066,03
Populacja: 2 kopie genu SMN2	10 017 197	25,39	14 296 386	24,75	-4 279 189	0,64	-6 700 086	12 424 802,52	394 536	577 606	12 653 789,23
Populacja: 3 kopie genu SMN2	9 916 706	26,14	14 145 249	26,15	-4 228 543	-0,01	458 789 328	12 263 693,06	379 426	541 025	12 260 700,74
Kamienie milowe: BSID	10 114 072	24,67	14 204 631	25,60	-4 090 558	-0,93	4 403 550	11 973 796,99	409 998	554 922	11 660 257,72
OS w stanie HS2: Zerres 1997	9 942 192	25,74	14 059 434	25,42	-4 117 242	0,32	-12 887 597	12 218 580,06	386 302	553 142	12 325 885,34
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej	9 955 985	25,84	14 202 328	25,59	-4 246 343	0,25	-17 188 142	12 325 351,27	385 282	554 914	12 408 736,34
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma	9 956 031	25,84	14 202 849	25,59	-4 246 818	0,25	-17 216 919	12 325 722,77	385 276	554 916	12 408 978,23
Użyteczności: CHERISH	9 956 189	25,67	14 204 631	25,34	-4 248 442	0,34	-12 555 614	12 343 392,83	387 779	560 638	12 459 393,53
Użyteczności: Belter 2020	9 956 189	24,56	14 204 631	23,40	-4 248 442	1,16	-3 655 564	12 488 620,79	405 340	607 026	12 936 962,20
Użyteczności: *Lloyd 2019*	9 956 189	22,34	14 204 631	19,62	-4 248 442	2,71	-1 565 970	12 762 005,54	445 734	723 854	14 102 075,69
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	9 956 189	25,88	14 204 631	25,66	-4 248 442	0,22	-19 759 653	12 321 645,36	384 739	553 511	12 393 935,29
Koszty standardowej opieki: minimum	9 816 712	25,84	14 059 967	25,60	-4 243 255	0,25	-17 295 363	12 322 189,88	379 862	549 271	12 403 715,84
Koszty standardowej opieki: maksimum	10 095 665	25,84	14 349 295	25,60	-4 253 629	0,25	-17 337 650	12 331 796,06	390 656	560 574	12 415 889,69

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Nusinersen	
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	9 554 566	25,84	13 850 913	25,60	-4 296 347	0,25	-17 511 765	12 371 349,42	369 718	541 104	12 451 020,12
Dyskontynuacja NUS: 3%	9 956 189	25,84	14 150 567	25,58	-4 194 378	0,26	-15 907 614	13 264 738,54	385 259	553 206	13 360 402,74

Wyniki analizy wrażliwości uzyskane przy przyjęciu perspektywy wspólnej pozostają spójne z otrzymanymi dla perspektywy płatnika publicznego.

ON-A vs RYS:

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej dla porównania z rysdyplamem dla populacji przedobjawowej z perspektywy wspólnej.

Tabela 116. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Rysdyplam	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa	[redacted]										
Brak dyskontowania	[redacted]										
Horyzont czasowy: 10 lat	[redacted]										
Horyzont czasowy: 20 lat	[redacted]										
Populacja: 2 kopie genu SMN2	[redacted]										
Populacja: 3 kopie genu SMN2	[redacted]										
Kamienie milowe: BSID	[redacted]										
OS w stanie HS2: Zerres 1997	[redacted]										
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej	[redacted]										
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma	[redacted]										

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Rysdyplam	
Użyteczności: CHERISH	[redacted]										
Użyteczności: Belter 2020	[redacted]										
Użyteczności: *Lloyd 2019*	[redacted]										
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	[redacted]										
Koszty standardowej opieki: minimum	[redacted]										
Koszty standardowej opieki: maksimum	[redacted]										
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	[redacted]										
Dawka RYS: minimum	[redacted]										
Dawka RYS: maksimum	[redacted]										
Dyskontynuacja NUS: 3%	[redacted]										
Wariant bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	**9 956 189**	**25,84**	**9 802 045**	**20,07**	**154 144**	**5,78**	**26 679**	**9 225 804,16**	**385 259**	**488 510**	**10 820 659,68**
Brak dyskontowania	12 543 003	70,84	36 508 140	52,59	-23 965 138	18,25	-1 313 330	33 756 759,49	177 059	694 162	42 268 452,35
Horyzont czasowy: 10 lat	9 395 786	8,31	3 506 481	6,66	5 889 305	1,65	3 570 543	3 187 710,51	1 130 792	526 529	3 701 073,65
Horyzont czasowy: 20 lat	9 624 389	14,21	6 122 891	11,27	3 501 498	2,94	1 190 892	5 626 196,75	677 108	543 111	6 586 458,90
Populacja: 2 kopie genu SMN2	10 017 197	25,39	10 157 234	16,98	-140 038	8,41	-16 647	9 962 660,49	394 536	598 280	13 139 816,87
Populacja: 3 kopie genu SMN2	9 916 706	26,14	9 572 175	22,06	344 531	4,07	84 598	8 748 929,09	379 426	433 847	9 666 976,52
Kamienie milowe: BSID	10 114 072	24,67	9 802 045	20,07	312 028	4,60	67 782	8 872 608,17	409 998	488 510	10 143 323,10
OS w stanie HS2: Zerres 1997	9 942 192	25,74	8 389 044	17,80	1 553 148	7,94	195 729	8 310 774,95	386 302	471 251	10 374 379,32
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej	9 955 985	25,84	9 781 926	20,02	174 059	5,82	29 916	9 214 528,97	385 282	488 547	10 820 800,65
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma	9 956 031	25,84	9 786 479	20,03	169 552	5,81	29 187	9 217 085,96	385 276	488 540	10 820 786,72
Użyteczności: CHERISH	9 956 189	25,67	9 802 045	22,28	154 144	3,40	45 392	8 805 911,45	387 779	439 966	9 590 644,62

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwowek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]	CUR [PLN/QALY]		Progowa cena zbytu netto produktu Zolgensma® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY					Onasemnogen abeparwowek	Rysdyplam	
Użyteczności: Belter 2020	9 956 189	24,56	9 802 045	14,59	154 144	9,97	15 464	9 964 543,29	405 340	671 635	14 406 355,69
Użyteczności: *Lloyd 2019*	9 956 189	22,34	9 802 045	9,74	154 144	12,60	12 233	10 428 569,06	445 734	1 006 768	19 953 311,58
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	9 956 189	25,88	9 802 045	20,79	154 144	5,09	30 278	9 104 758,00	384 739	471 552	10 430 136,33
Koszty standardowej opieki: minimum	9 816 712	25,84	9 546 250	20,07	270 462	5,78	46 812	9 118 102,32	379 862	475 762	10 644 758,84
Koszty standardowej opieki: maksimum	10 095 665	25,84	10 057 839	20,07	37 826	5,78	6 547	9 333 506,00	390 656	501 259	10 996 560,53
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	9 554 566	25,84	9 624 506	20,07	-69 940	5,78	-12 105	9 433 289,41	369 718	479 662	10 980 810,16
Dawka RYS: minimum	9 956 189	25,84	9 583 931	20,07	372 258	5,78	64 430	9 023 847,12	385 259	477 640	10 560 549,99
Dawka RYS: maksimum	9 956 189	25,84	9 933 909	20,07	22 279	5,78	3 856	9 347 900,97	385 259	495 082	10 977 913,74
Dyskontynuacja NUS: 3%	9 956 189	25,84	9 758 693	20,01	197 496	5,83	33 863	9 933 065,66	385 259	487 676	11 666 911,80

Wyniki analizy wrażliwości uzyskane przy przyjęciu perspektywy wspólnej pozostają spójne z otrzymanymi dla perspektywy płatnika publicznego.

1.7.5. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji, w formie tabelarycznej oraz w postaci:

- Wykresu (*incremental) scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

1.7.5.1. Perspektywa NFZ

ON-A vs NUS:

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej dla porównania ON-A vs NUS z perspektywy NFZ.

Tabela 117. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ

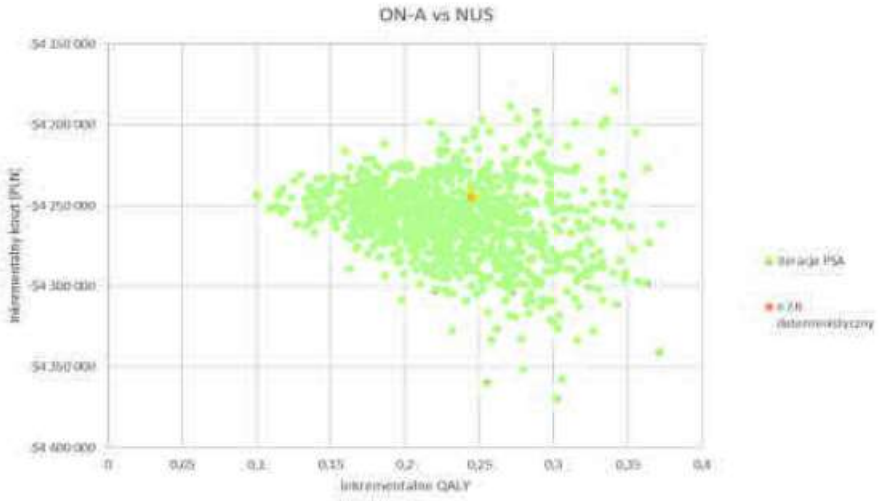
Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	ON-A	NUS	ON-A	NUS			
Wariant z uwzględnieniem RSS							
Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez uwzględnienia RSS							
Średnia	9 848 148	14 107 387	25,86	25,62	-4 259 240	0,23	-18 290 964
Minimum	9 507 891	13 769 553	25,70	25,32	-4 261 662	0,37	-42 201 456
Maksimum	10 331 539	14 557 854	26,01	25,91	-4 226 315	0,10	-11 435 382

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). Dla obu wariantów prawdopodobieństwo, że ON-A jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) wynosi [redacted].

Rysunek 19. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ

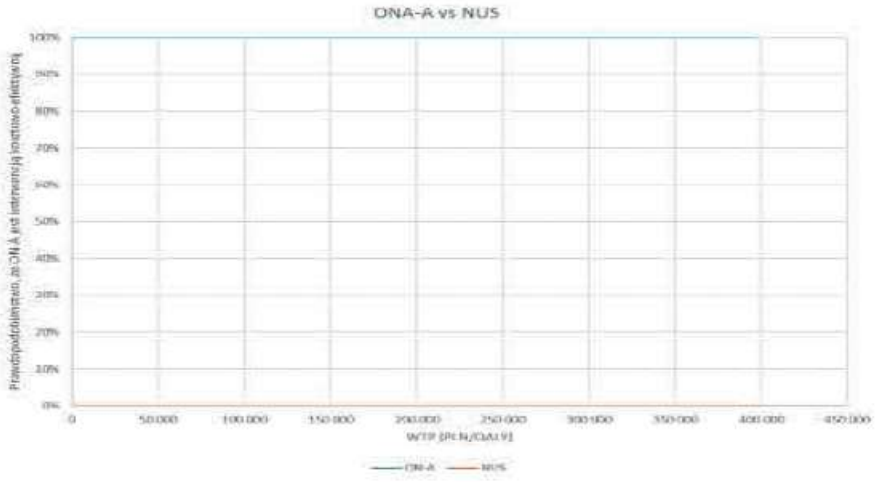
[redacted]

Rysunek 20. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ



Rysunek 21. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ

Rysunek 22. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ



ON-A vs RYS:

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej dla porównania ON-A vs RYS z perspektywy NFZ.

Tabela 118. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ

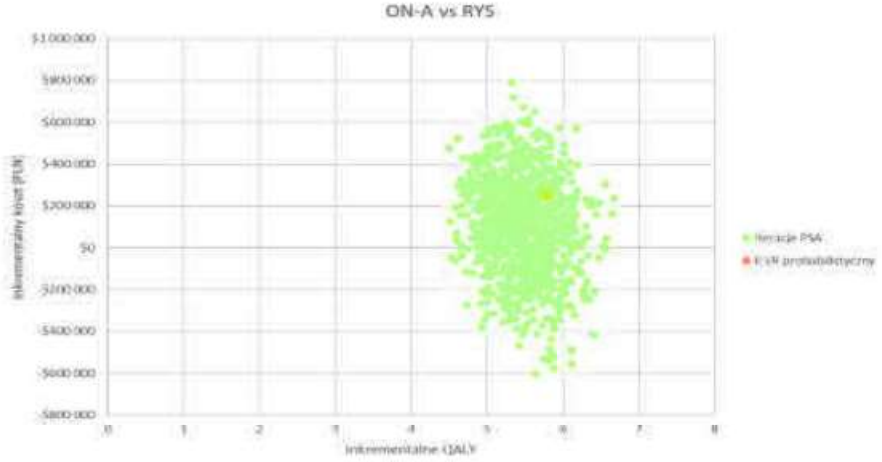
Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	ON-A	RYS	ON-A	RYS			
Wariant z uwzględnieniem RSS							
Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez uwzględnienia RSS							
Średnia	9 848 148	9 742 334	25,86	20,39	105 814	5,47	19 350
Minimum	9 507 891	9 090 111	25,70	19,04	417 779	6,66	-107 036
Maksimum	10 331 539	10 602 203	26,01	21,48	-270 664	4,53	148 744

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). Dla obu wariantów prawdopodobieństwo, że ON-A jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) wynosi [redacted].

Rysunek 23. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ

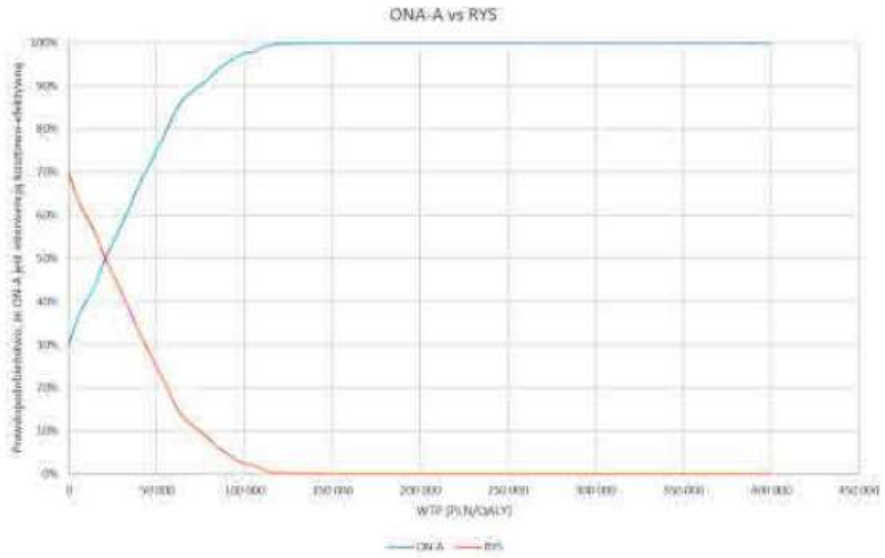
[redacted]

Rysunek 24. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ



Rysunek 25. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ

Rysunek 26. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ



1.7.5.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

ON-A vs NUS:

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej dla porównania ON-A vs NUS z perspektywy wspólnej.

Tabela 119. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

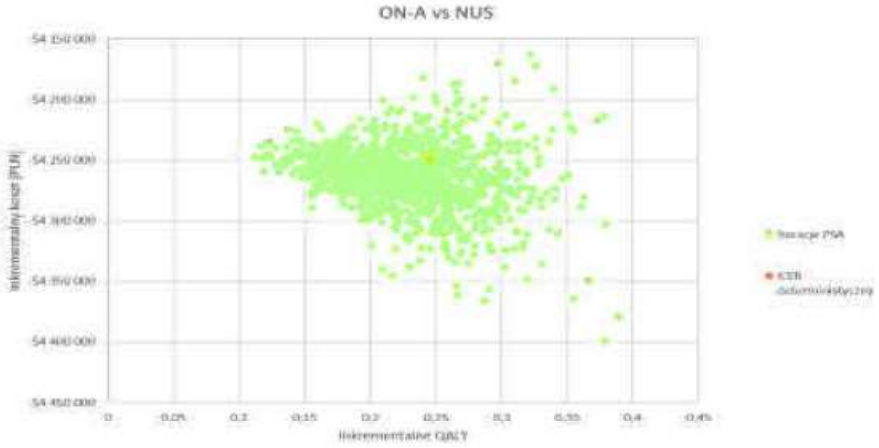
Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	ON-A	NUS	ON-A	NUS			
Wariant z uwzględnieniem RSS							
Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez uwzględnienia RSS							
Średnia	9 957 473	14 221 338	25,86	25,63	-4 263 865	0,23	-18 495 740
Minimum	9 599 692	13 862 809	25,68	25,29	-4 263 117	0,39	-38 013 658
Maksimum	10 599 298	14 806 543	26,00	25,89	-4 207 245	0,11	-11 144 573

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). Dla obu wariantów prawdopodobieństwo, że ON-A jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) wynosi [redacted].

Rysunek 27. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

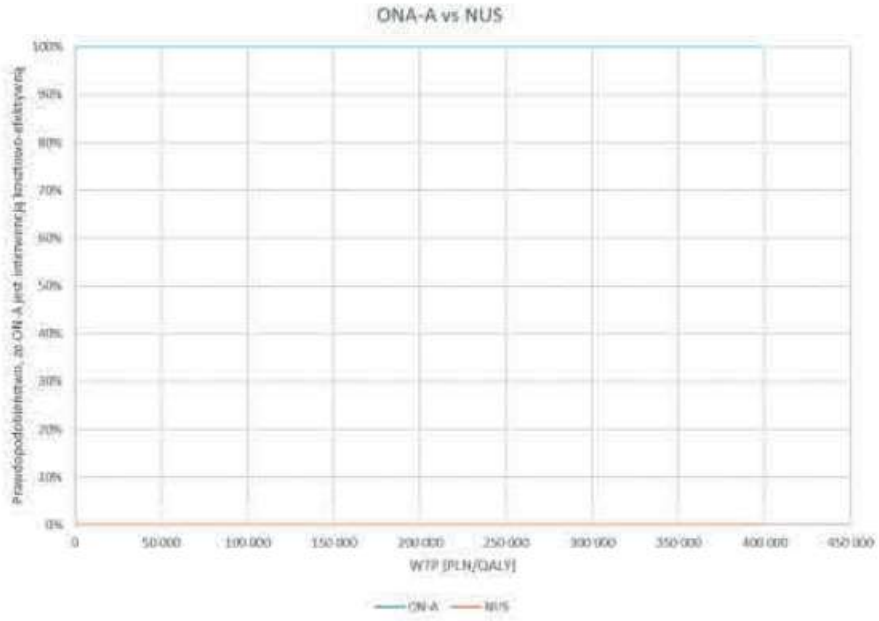
[redacted]

Rysunek 28. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)



Rysunek 29. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Rysunek 30. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)



ON-A vs RYS:

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej dla porównania ON-A vs RYS z perspektywy wspólnej.

Tabela 120. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

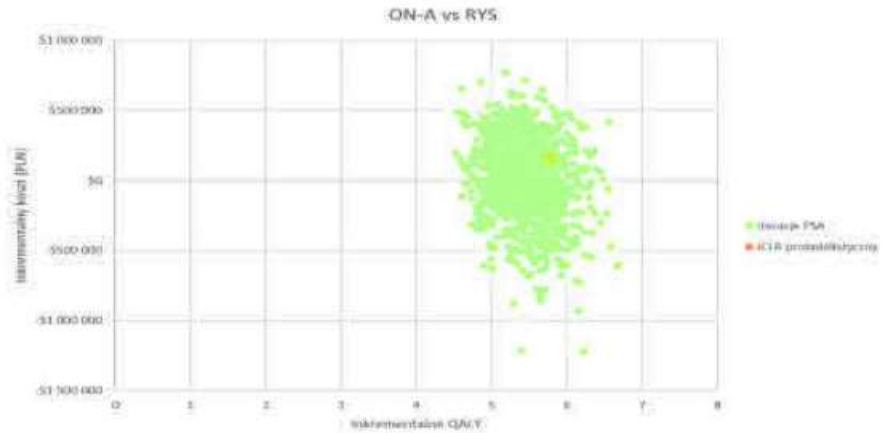
Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	ON-A	RYS	ON-A	RYS			
Wariant z uwzględnieniem RSS							
Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez uwzględnienia RSS							
Średnia	9 957 473	9 947 035	25,86	20,41	10 439	5,45	1 916
Minimum	9 599 692	9 202 869	25,68	19,01	396 823	6,67	-225 038
Maksimum	10 599 298	11 137 045	26,00	21,46	-537 747	4,54	148 478

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). Dla obu wariantów prawdopodobieństwo, że ON-A jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) wynosi [redacted].

Rysunek 31. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

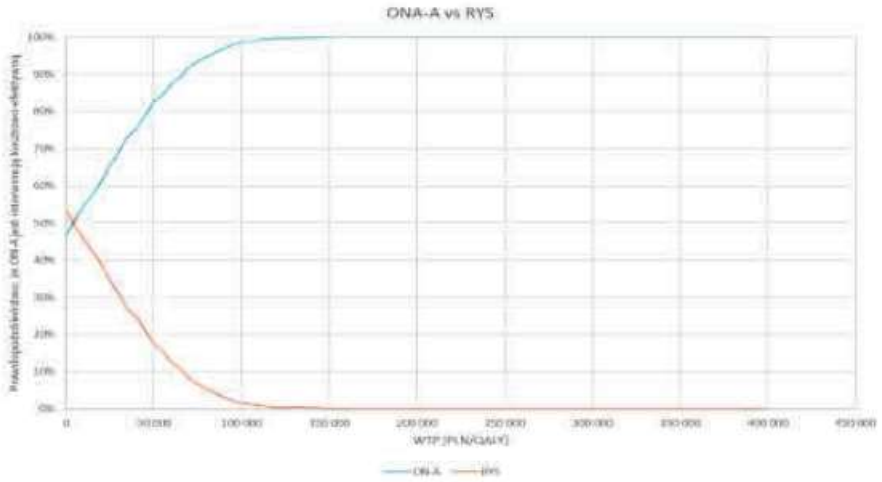
[redacted]

Rysunek 32. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)



Rysunek 33. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Rysunek 34. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)



1.8. Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

Analizę ekonomiczną w populacji chorych objawowych oraz przedobjawowych przeprowadzono w oparciu o modele globalne, dostosowane do warunków polskich. W celu ujawnienia błędów związanych z obliczeniami w modelach przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Ponadto twórcy modeli globalnych przeprowadzili wcześniej ich walidację. Weryfikacja adekwatności modeli koncepcyjnych (technika modelowania, struktura, stany zdrowia, kluczowe źródła danych wejściowych modelu i wyniki modelu) została oceniona przez ekspertów klinicznych poprzez zaangażowanie ekspertów klinicznych podczas konceptualizacji modelu oraz za pośrednictwem spotkań brytyjskich *Advisory Boards*. Techniczna poprawność skomputeryzowanych modeli została oceniona poprzez wyprowadzenie ścieżek Markowa i porównanie modelowanej śmiertelności i prawdopodobieństwa progresji choroby z wypełnionymi danymi. Testy wartości ekstremalnych i testów jednostkowych obejmowały ustawienie prawdopodobieństw przejścia modeli odpowiednio na 0 i 1 oraz wyłączenie określonych kosztów i składników użyteczności, a także śmiertelności.

Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziałach 1.6.4 oraz 1.7.4. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wpływ zmiany testowanych parametrów na koszty i efekty jest logicznie uzasadniony tzn.:

- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia/ zwiększenia kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów dotyczących zużycia zasobów prowadziło do zmniejszenia/ zwiększenia kosztów całkowitych;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmianę wyników zdrowotnych;
- skrócenie horyzontu czasowego analizy wpływało na zmniejszenie kosztów oraz efektów porównywanych terapii.

Walidacja konwergencji – przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania ON-A w rozpatrywanym wskazaniu. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- Embase.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Metodykę oraz wyniki przeprowadzonego przeglądu przedstawiono w rozdziale 2.1.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Dostępne dowody naukowe dotyczące efektywności rzeczywistej opisano szczegółowo w ramach analizy klinicznej [46]. Ze względu na krótką obecność na rynku analizowanych interwencji, wyniki dostępnych rejestrów są zbyt wczesne i niewystarczające do przeprowadzenia walidacji zewnętrznej. Pełna walidacja zewnętrzna, biorąc pod uwagę brak innych długookresowych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ON-A nie była możliwa.

1.9. Ograniczenia

Populacja z objawowym SMA typu 1

- Nie przeprowadzono dotychczas badań klinicznych porównujących bezpośrednio ON-A względem NUS lub RYS w populacji docelowej. Z tego względu wnioskowanie opiera się na porównaniu naiwnym obu interwencji. Ponadto badania kliniczne dla obu interwencji przeprowadzono na próbach o stosunkowo małych liczebnościach, co jest typowe dla badań dotyczących ultrarzadkich chorób pediatrycznych.
- Okres obserwacji badań klinicznych zarówno dla NUS lub RYS jak i dla ON-A jest stosunkowo krótki biorąc pod uwagę dożywotni horyzont czasowy analizy. W rezultacie dane empiryczne są wykorzystane tylko dla pierwszych 6-9 cykli modelu (zależnie od subpopulacji i interwencji).
- Przeżycie przypisane do poszczególnych stanów zdrowia w fazie długoterminowej modelu oszacowano w oparciu o dane dotyczące naturalnego przebiegu poszczególnych typów SMA. Jest to jedyne możliwe rozwiązanie z uwagi na brak długoterminowych badań pokazujących w jaki sposób terapie ON-A i NUS będą modyfikować przebieg choroby. Podobne założenie przyjęto w zakresie użyteczności oraz kosztów standardowej opieki związanej z leczeniem SMA. W obliczu dotychczasowych danych klinicznych – wskazujących na wysoką skuteczność porównywanych interwencji medycznych – można przypuszczać, że rzeczywisty przebieg SMA będzie łagodniejszy, a zatem będzie wiązał się zarówno z poprawą jakości życia pacjentów jak i z koniecznością ponoszenia niższych kosztów związanych z leczeniem SMA w porównaniu do populacji nie otrzymującej skutecznej terapii.

Populacja z SMA przedobjawowym

- Rdzeniowy zanik mięśni jest choroba rzadką, dlatego populacja pacjentów włączonych do badania SPR1NT jest niewielka (14 pacjentów w kohorcie z dwiema kopiami genu SMN2 i 15 pacjentów w kohorcie z trzema kopiami genu SMN2). Ponadto uznano za nieetyczne włączenie ramienia BSC do badania SPR1NT, biorąc pod uwagę złe rokowania w przypadku SMA, jak również bezprecedensowo korzystne wyniki kliniczne obserwowane w poprzednich badaniach klinicznych dla leku Zolgensma®.
- W związku z powyższym nie istnieją randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio onasemnogen abeparwowek z nusinersenem i rysdyplamem, jak również brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator (placebo, BSC). Porównania pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w modelu mają zatem charakter naiwny, bez dopasowania charakterystyk pacjentów. Dostępne porównanie *Matching-adjusted treatment comparison* onasemnogenu abeparwowek z nusinersenem nie obejmowało najnowszych dostępnych danych (z badania LT-002), a w przypadku rysdyplamu wielkość próby nie jest wystarczająca, aby przeprowadzić wiarygodne porównanie pośrednie skorygowane charakterystykami populacji.
- Innym potencjalnym źródłem niepewności w modelu są ograniczone czasowo dane z badań klinicznych, co spowodowało potrzebę ekstrapolacji danych klinicznych w horyzoncie dożywotnim pacjentów. W związku z powyższym założono, że efekt zdrowotny osiągnięty na końcu okresu obserwacji w badaniach klinicznych (na których oparto oszacowania dotyczące efektywności ocenianych technologii medycznych), utrzymane są dożywotnio, tzn. w fazie długoterminowej ekstrapolacji modelu pacjenci pozostają w stanach związanych z osiągniętymi kamieniami milowymi, aż do momentu zgonu. Złożenie powyższe może mieć charakter konserwatywny, ponieważ pacjenci w dalszym ciągu osiągają kamienie milowe w trwających badaniach klinicznych.

Ograniczenia wspólne

- Oszacowanie zużycia zasobów w standardowej opiece nad pacjentami z SMA w Polsce przeprowadzono w oparciu o raport HTA dla nusinersenu przedłożony do AOTMiT w 2017 roku (nr zlecenia 191/2017) [4]. Jest to źródło wiarygodne (8 ekspertów klinicznych z Polski mających pod swoją opieką pacjentów z SMA, dyskusja wyników na spotkaniu Advisory Board, określenie ostatecznych odpowiedzi na pytania w ramach grupowego podejmowania decyzji poprzez konsensus) i zweryfikowane przez AOTMiT w procesie oceny raportu HTA, jednak w kolejnych latach po roku 2017, wraz z kwalifikacją do programu lekowego coraz większej liczby chorych, elementy opieki nad pacjentami z SMA mogły ulec zmianie. Aktualne dane prezentuje Raport *Modern Healthcare Institute 2022* [74], jednak są one niepełne (patrząc pod kątem wykorzystania w analizie ekonomicznej) i zostały przedstawione bez podziału na typy SMA, co nie pozwala zidentyfikować różnic w zużyciu zasobów pomiędzy stanami modelu.

1.10. Dyskusja i wnioski końcowe

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Zolgensma® przeprowadzono w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA), z wykorzystaniem dwóch modeli globalnych (jeden dla populacji pacjentów objawowych z SMA typu 1, a drugi dla populacji pacjentów przedobjawowych, będących kohortowymi modelami Markowa), które zostały dostosowane do warunków polskich. W modelach uwzględniono stany zdrowia odpowiadające kolejnym możliwym etapom rozwoju ruchowego (niesiedzący, siedzi samodzielnie, chodzi samodzielnie). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem ON-A.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (koszty leczenia w ramach programu lekowego tj. substancje czynne, wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka ponoszone są przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców) oraz z perspektywy wspólnej płatników (NFZ i świadczeniobiorcy). Dodatkowo przeprowadzono analizę z perspektywy społecznej. Rozważany problem zdrowotny dotyczy nie tylko samych pacjentów, ale również w znacznym stopniu wpływa na ich opiekunów. W niniejszej analizie wpływ ten znajduje odzwierciedlenie w pomiarze jakości życia oraz w analizie kosztów.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków (ON-A, NUS, RYS), koszty związane z podaniem leku, koszty kwalifikacji do programu, diagnostyki, monitorowania terapii oraz koszty standardowej opieki medycznej pacjenta z SMA.

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań, charakterystyka zidentyfikowanych analiz) znajdują się w rozdziale 2.1. W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 10 analiz ekonomicznych (*Malone 2019* [57], Raport US ICER 2019 [28], *Broekhoff 2021* [13], *Dean 2021* [25] (update *Malone 2019* w oparciu o raport ICER 2019), *Shih 2021* [78], *Bischof 2022* [10] abstrakt, *Meyer 2022* [60] abstrakt, *Wang 2022* [86], *Bischof 2023* [11] abstrakt, *Jean 2023* [47] abstrakt). W pierwszej pracy *Malone 2019* [57] zaprezentowano wyniki analizy CUA dla porównania ON-A vs NUS w populacji pacjentów z objawowym SMA typu 1, przeprowadzonej w oparciu o model Markowa. Struktura modelu w odnalezionej analizie jest tożsama ze strukturą modelu wykorzystanego w niniejszej analizie. Uwzględniono horyzont dożywotni. Podstawowym źródłem danych dotyczącym użyteczności stanów zdrowia jest badanie CHERISH (w niniejszej analizie wykorzystane w analizie wrażliwości), na podstawie którego uzyskuje

się dość wysokie wartości użyteczności stanów zdrowia. Z tego względu wyniki ilościowe w zakresie uzyskanej liczby QALY są wysokie. Analogicznie wysokie wartości QALY uzyskuje się w niniejszej analizie wrażliwości, gdzie źródłem danych o użytecznościach jest badanie CHERISH. Raport US ICER 2019 [28] opracowany został przez niezależną bezstronną organizację badawczą *Institute for Clinical and Economic Review*, która poddaje obiektywnej ocenie wartość kliniczną i ekonomiczną innowacyjnych interwencji medycznych. Przeanalizowano w nim dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej ON-A oraz NUS, a także przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności i wpływu na budżet. Analizę CUA przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim dla trzech populacji: pacjentów z objawowym SMA typu 1 – porównanie ON-A i NUS względem BSC, pacjentów z objawowym SMA typu 2 lub 3 – porównanie NUS względem BSC, pacjentów z przedobjawowym SMA – porównanie NUS względem BSC. Na potrzeby analizy opracowano trzy odrębne modele ekonomiczne o podobnej strukturze odzwierciedlającej osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego, konieczność permanentnej wentylacji mechanicznej oraz czas do zgonu. Każdy model składa się z dwóch faz: krótkoterminowej, obejmującej okres obserwacji badań klinicznych oraz fazy długoterminowej, polegającej na ekstrapolacji rezultatów poza horyzont czasowy badań klinicznych. Dane wejściowe do modelu krótkoterminowego dla każdej interwencji uzyskano z odpowiednich badań klinicznych i zastosowano bezpośrednio w celu uzyskania proporcji pacjentów w każdym stanie zdrowia w różnych punktach czasowych. W obu analizach dotyczących populacji objawowej z SMA typu 1 dane dotyczące efektywności ON-A zaczerpnięto z badania START, natomiast dotyczące NUS – z badań ENDEAR (*Malone 2019*, US ICER 2019) I SHINE (US ICER 2019). W modelu dla populacji przedobjawowej (US ICER 2019) dane dotyczące efektywności NUS oparto na badaniu NURTURE. W momencie przeprowadzenia analizy dysponowano danymi z punktem odcięcia 28 maja 2018 roku. Mediana wieku dzieci włączonych do badania wynosiła wówczas 26 miesięcy (zakres: 14,3-34,3), natomiast mediana czasu trwania terapii wynosiła 27,1 miesiąca (zakres: 15,1-35,5). Populacja pacjentów z objawowym SMA typy 1 była również oceniana w analizach *Broekhoff 2021* [13], *Dean 2021* [25] (update *Malone 2019* w oparciu o raport ICER 2019), *Bischof 2022* [10] i *Bischof* 2023 [11] abstrakt, *Meyer 2022* [60] abstrakt oraz *Wang 2022* [86]. We wszystkich analizach wykorzystywano model Markowa. Porównanie ON-A z RYS przedstawiono w analizach *Bischof 2022* [10], *Bischof* 2023 [11] oraz *Meyer 2022* [60]. Populację pacjentów z przedobjawowym SMA analizowano w *Shih 2021* [78] oraz abstrakcie konferencyjnym *Jean 2023* [47] (porównanie jedynie z BSC). We wszystkich zidentyfikowanych analizach leczenie z udziałem ON-A wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość w porównaniu do NUS lub RYS. Uzyskane wyniki w niniejszej analizie pozostają spójne z wynikami niniejszej analizy pod względem efektów zdrowotnych. Z uwagi na różnice w kosztach uwzględnionych leków, a także innych danych wejściowych w zidentyfikowanych analizach (m.in. stopa dyskontowa) nie porównywano ich do wyników końcowych niniejszej analizy.

Wnioski końcowe

[redacted]

W perspektywie wieloletniej kluczową przewagą ON-A względem NUS będzie to, iż jest to terapia jednorazowa. O ile podanie ON-A wymaga szczególnego monitorowania stanu zdrowia pacjenta oraz stosowania dodatkowego leczenia immunomodulującego przed i po podaniu leku, to należy zaznaczyć, że dla każdego pacjenta

zakwalifikowanego do leczenia taka sytuacja będzie mieć miejsce tylko raz, co będzie generowało szereg oszczędności systemowych, m.in. w zakresie kosztów hospitalizacji oraz kosztów bezpośrednich niemedycznych (np. transport do ośrodka) oraz pośrednich (np. nieobecność rodzica w pracy) związanych z podaniem leku. Jednorazowe podanie ON-A pozwoli również uniknąć trudności i ewentualnych zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić przy punkcji lędźwiowej wykonywanej przy podaniu NUS (ból i dyskomfort u pacjenta, krwawienie czy zespół popunkcyjny).

Należy zaznaczyć, że ośrodki zajmujące się leczeniem SMA prowadzą także terapię pacjentów z innymi chorobami neurologicznymi, np. stwardnienie rozsiane, parkinsonizm. Niedobory kadry specjalistycznej, pielęgniarek, wyposażenia szpitali (łóżka, transport medyczny) mogą przyczyniać się do opóźnienia rozpoczęcia leczenia lub przesunięcia pomiędzy kolejnymi podaniami leku, co z kolei może mieć negatywny wpływ na uzyskane efekty zdrowotne. Kolejną ważną kwestią jest, iż w przypadku terapii NUS lub RYS, w każdej chwili istnieje ryzyko pojawienia się okoliczności uniemożliwiających kontynuację dalszego leczenia z powodów klinicznych lub administracyjnych. Jednorazowe podanie ON-A jest zatem pod tym względem korzystniejsze.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Zolgensma®.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową produktu leczniczego Zolgensma® skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register)
- Embase.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (MM, JS). W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej (JJ) na drodze konsensusu. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.3. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 publikacji, w których oceniano opłacalność stosowania ON-A w leczeniu SMA. Charakterystykę zidentyfikowanych analiz ekonomicznych przedstawiono w rozdziale 2.1.4.

2.1.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania ON-A w leczeniu SMA.

Tabela 121. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w medycznych bazach danych

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Medline	Embase	Cochrane^
1.	onasemnogene.af.	200	928	5
2.	"onasemnogene abeparvovec".af or onasemnogene abeparvovec/ *	192	918	5
3.	Zolgensma.af.	127	344	4
4.	("AVXS 101" or AVXS101 or AVXS-101).af	39	231	8
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	263	999	13
6.	**Total**		**1 275**	

Data ostatniego wyszukiwania: 18.12.2023 r.; *dotyczy Embase; ^Uwzględniono bazy: *Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews*

2.1.2. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oceniających ON-A (Zolgensma®) w leczeniu pacjentów z SMA, włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

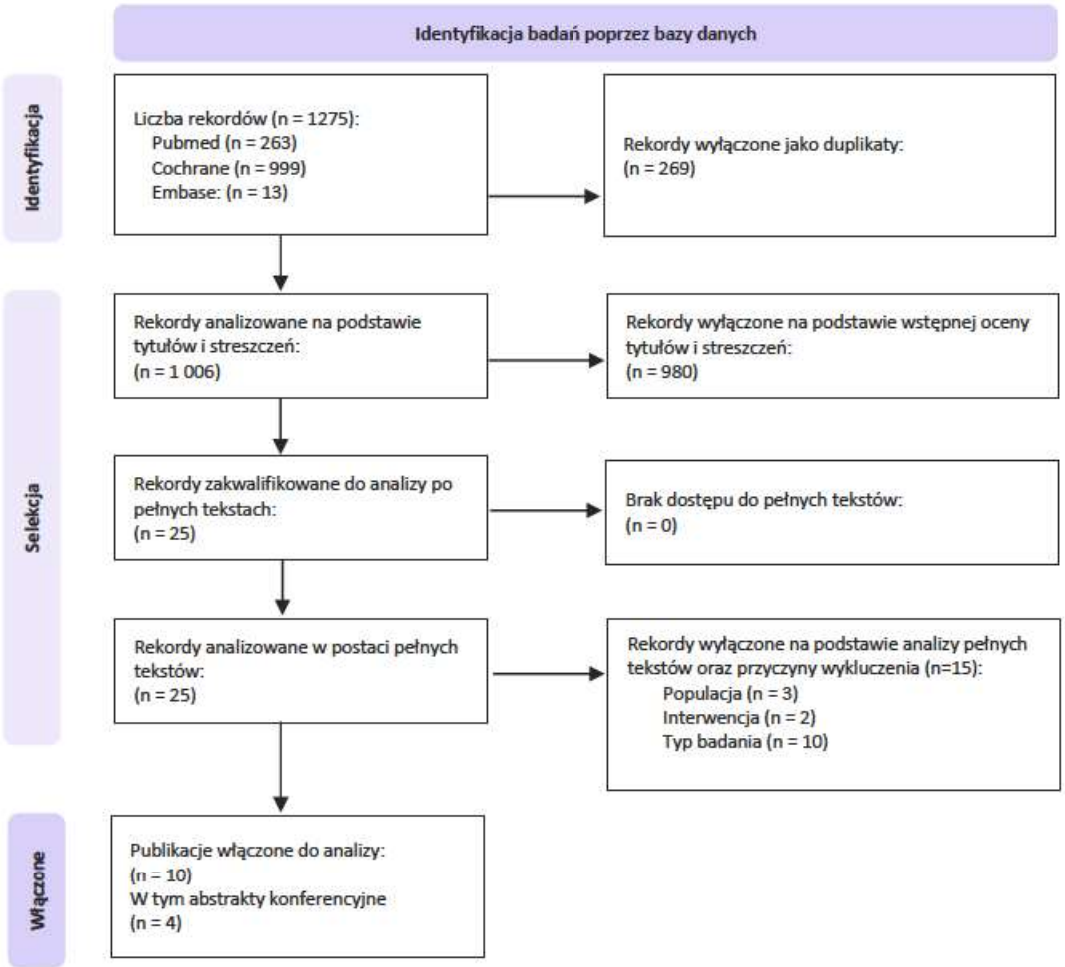
Tabela 122. Kryteria włączenia/wyłączenia prac do przeglądu analiz ekonomicznych

Element oceny	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z rdzeniowym zanikiem mięśni (typu 1, typu 2, typu 3; przedobjawowi i objawowi)	Populacja inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia
Interwencja	Onasemnogen abeparwowek, ON-A	Inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia
Metodyka i wyniki badania	Analiza ekonomiczna (CUA/CEA), w ramach której przeprowadzono modelowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających ze stosowania ON-A	Inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, np. przeglądy systematyczne
Język publikacji	Bez ograniczeń	-
Rok publikacji	Bez ograniczeń	-

2.1.3. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia SMA z zastosowaniem ON-A.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.4. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 123. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy, stopa dyskontowa	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki – efekty zdrowotne	Wyniki – ICER
***Malone 2019* [57]**	Pacjenci z potwierdzonym genetycznie SMA typu 1 i dwiema kopiami genu SMN2, zdiagnozowani przed 6 miesiącem życia	ON-A, NUS	Model Markowa, CUA 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Dożywotni, 6 miesięcy dla pierwszych 3 lat i 12 miesięcy dla kolejnych lat modelowania	USA [$], perspektywa ubezpieczyciela komercyjnego	*QALY:* ON-A: 15,65 NUS: 5,29 *LY:* ON-A: 19,81 NUS: 7,11	Zakres ICER: -$203 072 do $31 379/QALY uzyskany dla ON-A vs NUS, co wskazuje, że ON-A był opłacalny przy cenie ≤$5 mln
Raport US ICER 2019 [28]	Pacjenci z objawowym SMA typu 1	ON-A, NUS, BSC	Model *partitioned survival*, CUA, 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Dożywotni, 1 miesiąc	USA [$], perspektywa sektora opieki zdrowotnej	*QALY:* ON-A: 12,23 NUS: 3,24 BSC: 0,46 *LY:* ON-A: 18,17 NUS: 7,64 BSC: 2,40	<u>ON-A vs BSC:</u> $243 000/ QALY <u>NUS vs BSC:</u> $1 112 000/ QALY
	Pacjenci z objawowym SMA typu 2 lub 3	NUS, BSC				*QALY:* NUS: 12,28 BSC: 11,34 *LY:* NUS: 18,90 BSC: 18,90	<u>NUS vs BSC:</u> $8 156 000/ QALY
	Pacjenci z przedobjawowym SMA	NUS, BSC				*QALY:* NUS: 21,94 BSC: 6,25 *LY:* NUS: 26,58 BSC: 9,51	<u>NUS vs BSC:</u> $709 000/ QALY
***Broekhoff 2021* [13]**	Pacjenci z objawowym SMA typu 1	ON-A, NUS, BSC	Model Markowa, CUA 4% dla kosztów i 1,5% dla efektów zdrowotnych	Dożywotni, 1 miesiąc	Holandia [€], perspektywa społeczna	*QALY:* ON-A: 26,757 NUS: 7,625 BSC: 4,415	<u>ON-A vs BSC:</u> 138 875 €/ QALY <u>NUS vs BSC:</u> 647 850 €/ QALY <u>ON-A vs NUS:</u> 53 477 €/ QALY
***Dean 2021* [25] (update Malone 2019 w oparciu o raport ICER 2019)**	Pacjenci (<2 roku życia) z objawowym SMA typu 1	ON-A, NUS, BSC	Model Markowa, CUA 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Dożywotni, 6 miesięcy dla pierwszych 3 lat i 12 miesięcy dla kolejnych lat modelowania	USA [$], perspektywa ubezpieczyciela komercyjnego	*Update QALY (utility from ICER):* ON-A: 13,33 NUS: 2,85 BSC: 1,15	<u>ON-A vs NUS:</u> ON-A terapia dominująca <u>ON-A vs BSC:</u> $161 648/QALY
***Shih 2021* [78]**	Pacjenci przedobjawowi	Badania przesiewowe noworodków (NBS) w kierunku SMA i wczesne leczenie NUS lub ON-A w porównaniu z NUS bez NBS	Model Markowa (TreeAge), CUA, 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	5 lat i 60 lat, 6 miesięcy	Australia [$], perspektywa społeczna	*QALY (60 lat):* NBS i NUS: 16,64 NBS i ON-A: 16,64 Bez NBS i NUS: 6,71 Bez NBS i BSC: 2,03	<u>*NBS i ON-A vs Bez NBS i NUS (60 lat):*</u> ON-A terapia dominująca <u>*NBS i ON-A vs Bez NBS i BSC (60 lat):*</u> $202 000/QALY
***Bischof 2022* [10], abstrakt**	Pacjenci z objawowym SMA typu 1	RYS, ON-A	Model Markowa, CUA 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Brak danych	USA [$], brak danych dotyczących perspektywy	*QALY:* ON-A: 10,4 RYS: 5,0	<u>ON-A vs RYS:</u> ON-A terapia dominująca
***Meyer 2022* [60], abstrakt**	Pacjenci z objawowym SMA typu 1	RYS, ON-A	Model Markowa, CUA 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	10 lat,	USA [$], perspektywa sektora opieki zdrowotnej	RYS: zysk 1,05 LY, 0,44 QALY NUS: zysk 0,00 LY, 0,08 QALY vs ON-A	RYS zmniejszył całkowite wydatki w porównaniu do NUS: – $1 303 561 ON-A: -$628 169

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy, stopa dyskontowa	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki – efekty zdrowotne	Wyniki – ICER
***Wang 2022* [86]**	Pacjenci z objawowym SMA typu 1	ON-A, NUS, SoC	Model Markowa (TreeAge), CUA, 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Dożywotni, 1 miesiąc	Australia [$], perspektywa systemu opieki zdrowotnej	*QALY*: ON-A: 2,574 NUS: 0,602 SoC: 0,301	ON-A vs NUS: $1 238 288/QALY ON-A vs SoC: $1 808 471/QALY
***Bischof 2023* [11], abstrakt**	Pacjenci z objawowym SMA typu 1	RYS, ON-A	Model Markowa, CUA 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Brak danych	USA [$], brak danych dotyczących perspektywy	*QALY*: ON-A: 10,4 RYS: 8,5	ON-A vs RYS: ON-A terapia dominująca
***Jean 2023* [47], abstrakt**	Pacjenci z przedobjawowym SMA i 2 kopiami genu SMN2	ON-A, BSC	Model Markowa, CUA 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Dożywotni, 1 miesiąc	USA [$], perspektywa sektora opieki zdrowotnej	*Zysk QALY vs BSC*: 21,76	ON-A vs BSC: $96,977/QALY

2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności

2.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* [1] oraz *Wymaganiami minimalnymi* [75] przeprowadzony został przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej *Medline* (przez *PubMed*).

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria. Kryterium włączenia publikacji / badania do przeglądu było raportowanie w publikacji danych o jakości życia w zakresie, który może być interpretowany w odniesieniu do użyteczności stanów zdrowia – przy wykorzystaniu zwalidowanych kwestionariuszy (EQ-5D, PedsQL lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem, lub metody loterii) u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni. Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia).

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria.

Tabela 124. Kryteria włączenia/wyłączenia prac do przeglądu systematycznego użyteczności

Element oceny	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	chorzy z rdzeniowym zanikiem mięśni (typu 1, typu 2, typu 3; przedobjawowi i objawowi)	populacja inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, badana populacja <10 pacjentów
Metodyka i wyniki badania	badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności	inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace poglądowe
Wyniki badania	ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą skali EQ–5D, PedsQL, standard gamble lub time trade-off; użyteczności stanów zdrowia z perspektywy pacjentów lub ich rodziców/opiekunów	brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; brak możliwości implementacji danych w modelu
Język publikacji	angielski, polski	inny niż polski lub angielski
Rok publikacji	bez ograniczeń	-

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (MM, JS). W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej (JJ) na drodze konsensusu. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia.

2.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 125. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia w bazie *Medline* przez *PubMed*

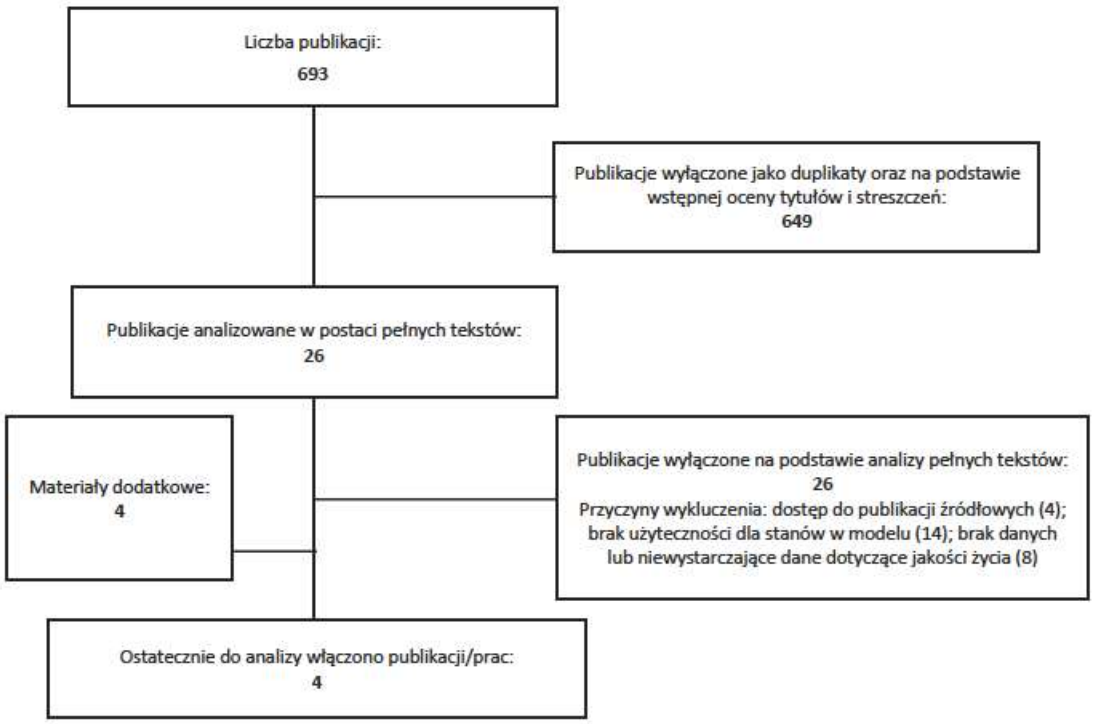
L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"utility" OR "utilities" OR "quality of life" OR "qol" OR "QALY" OR "QUALY"	721,793
#2	"spinal muscular atrophy" OR "SMA" OR "SMN2" OR "spinal muscular atrophies of childhood"	35 428
#3	#1 AND #2	693

wyszukiwanie zakończone 20.12.2023 r.

2.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dla stanów zdrowia



2.2.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania bazy Medline zidentyfikowano łącznie 693 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie uwzględniono także analizy z referencji nieuwzględnione we wcześniejszych etapach przeszukania oraz raport *Institute for Clinical and Economic Review* odnaleziony w wyniku systematycznego przeszukania analiz ekonomicznych. Łącznie na poziomie pełnych tekstów przeanalizowano 30 publikacji. Po uwzględnieniu przyjętych kryteriów włączenia ostatecznie zidentyfikowano 4 prac raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z analizowanej populacji.

W publikacji *Lloyd 2019* [54] opisano badanie winietowe przeprowadzone wśród pięciu ekspertów klinicznych, którzy mieli średnio 14 lat doświadczenia zawodowego w opiece nad pacjentami z SMA (średnio jeden ekspert zajmował się 61 pacjentami z SMA rocznie). Poster konferencyjny *Lloyd 2017* (ISPOR) [53] – włączony do przeglądu systematycznego w drodze analizy referencji – dotyczy tego samego badania. Eksperci kliniczni oceniali jakość życia pacjentów z SMA typu 1 oraz 2 za pomocą kwestionariusza EQ-5D-Y dla szeregu określonych stanów zdrowia. W tabeli poniżej zestawiono rezultaty badania (Tabela 126).

Tabela 126. Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji *Lloyd 2019* [54]

Stan zdrowia	Średnia	SD
SMA typu 1		
Bazowy	-0,12	0,19
Pogorszenie	-0,24	0,14
Poprawa	-0,17	0,17
Przeklasyfikowany jako SMA typu 2	-0,04	0,12
Stoi z pomocą	0,04	0,09
Chodzi z pomocą	0,52	0,22
Przeklasyfikowany jako SMA typu 3	0,71	0,14
SMA po operacji skoliozy	-0,22	0,22
Sonda żołądkowa/nosowo-żołądkowa	-0,17	0,17
Wymagana wentylacja	-0,33	0,27
SMA typu 2		
Bazowy	0,04	0,10
Pogorszenie	-0,13	0,06
Lekka poprawa	0,04	0,11
Umiarkowana poprawa	0,10	0,09
Stoi/chodzi z pomocą	0,39	0,29
Stoi/chodzi bez pomocy	0,72	0,12
Utrata umiejętności poruszania się z pomocą/bez pomocy	-0,12	0,16

W posterze konferencyjnym *Thompson 2017* (ISPOR) [82] zaprezentowano rezultaty badania dotyczącego jakości życia dzieci z SMA, ocenianej przez rodziców chorych dzieci za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Badanie przeprowadzono wśród osób mieszkających w Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, Francji i Niemczech. Wyniki badania zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 127).

Tabela 127. Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji *Thompson 2017* [82] – badanie europejskie

	Hiszpania	Wielka Brytania	Francja	Niemcy
Liczba respondentów				
SMA typu 1	8	7	5	11
SMA typu 2	60	20	12	13
SMA typu 3	13	7	9	2
Średnia użyteczność stanu zdrowia				
Ogółem	0,158	0,167	0,116	0,532
SMA typu 1	0,07	0,19	0,21	0,80
SMA typu 2	-0,01	0,10	-0,01	0,36
SMA typu 3	0,66	0,54	0,27	0,26

W tym samym posterze konferencyjnym *Thompson 2017* [82] zaprezentowano również jakość życia pacjentów z SMA ocenianą w ramach badania klinicznego CHERISH przeprowadzonego w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nusinersenu. Do badania włączono 126 pacjentów w wieku od 2 do 12 lat, u których wystąpiły objawy SMA po 6. miesiącu życia. Oceny jakości życia dokonano za pomocą Pediatrycznego Kwestionariusza Jakości Życia (PedsQL, ang. *Paediatric Quality of Life Inventory*), a następnie przeliczono na wartości zgodne z EQ-5D z wykorzystaniem algorytmu mapującego opisanego w publikacji *Khan 2014* [48]. Rezultaty mapowania zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 128).

Tabela 128. Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji *Thompson 2017* [82] – CHERISH

Stan zdrowia	Liczba respondentów	Średnia	SE
Pogorszenie	131	0,730	0,0132
Stabilizacja podstawowych funkcji	63	0,756	0,0188
Lekka poprawa	79	0,716	0,0174
Umiarkowana poprawa	154	0,764	0,0142
Stoi/chodzi z pomocą	43	0,807	0,0182
Stoi bez pomocy	24	0,805	0,0256
Chodzi bez pomocy	10	0,878	0,0297
Utrata funkcji motorycznych właściwych dla SMA typu 2/3a	11	0,774	0,0303

W publikacji *Belter 2020* [8] przedstawiono wyniki badania jakości życia osób dotkniętych SMA z bazy danych *Cure SMA*. *Cure SMA* to organizacja działająca na rzecz pacjentów z SMA z siedzibą w USA, utrzymująca największą na świecie bazę danych osób chorych na SMA. Aby ocenić ogólne wyniki użyteczności związanej ze stanem zdrowia wykorzystano kwestionariusz Health Utilities Index 3 (HUI3). Analizie poddano 478 ankiet (w przypadku chorych poniżej 18 roku życia wypełnionych przez opiekunów), z czego 121 otrzymano od pacjentów z SMA typu 1 (25%), 225 z SMA typu 2 (47%) oraz 132 z SMA typu 3 (28%). Średni wiek uczestników wynosił nieco ponad 17 lat, wystąpienie objawów miało miejsce w wieku 2,6, 10,7 i 33,9 miesięcy odpowiednio dla typu 1, 2 i 3 SMA, a średni wiek w momencie rozpoznania wynosił 4,0, 24,6 i 110,4 miesięcy odpowiednio dla typu 1, 2 i 3 SMA. Uzyskane wyniki zaprezentowano w kolejnej tabeli:

Tabela 129. Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji *Belter 2020* [8] (HUI3)

	SMA typu 1	SMA typu 2	SMA typu 3
Ciągła wentylacja			
Liczba respondentów	18	9	0
Średnia użyteczność (SD)	– 0.05 (0.10)	0.10 (0.11)	-
Nie siedzi			
Liczba respondentów	5	51	9

	SMA typu 1	SMA typu 2	SMA typu 3
Średnia użyteczność (SD)	0.06 (0.10)	0.12 (0.12)	0.14 (0.13)
Siedzi			
Liczba respondentów	4	81	41
Średnia użyteczność (SD)	0.11 (0.21)	0.26 (0.16)	0.23 (0.11)
Chodzi z pomocą			
Liczba respondentów	0	6	13
Średnia użyteczność (SD)	-	0.44 (0.12)	0.35 (0.21)
Chodzi bez pomocy			
Liczba respondentów	0	3	42
Średnia użyteczność (SD)	-	0.58 (0.15)	0.64 (0.24)

W ramach raportu *Institute for Clinical and Economic Review* [28] (określanego w dalszej części skrótowo jako US ICER) przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w celu porównania leku Spinraza® i Zolgensma® z najlepszą opieką podtrzymującą (BSC, ang. *best supportive care*) w leczeniu SMA. Na potrzeby opracowanego przez autorów raportu modelu ekonomicznego określono wartości użyteczności stanów zdrowia przyjmując szereg założeń. W ramieniu BSC dla stanów *konieczność stałej wentylacji mechanicznej* oraz *brak umiejętności siadania* przyjęto tę samą użyteczność, na poziomie wartości dla SMA typu 1 zgodnie z wartością raportowaną w opisanym powyżej posterze konferencyjnym *Thompson 2017* właściwą dla Wielkiej Brytanii (ocena jakości życia przez rodziców – badanie europejskie). Użyteczność stanu *umiejętność siedzenia* określono na podstawie danych z raportu *Evidence Review Group* (ERG) oceniającym analizę dla NUS przedłożoną do NICE (*Tappenden 2018* [81]) dotyczących oceny jakości życia pacjentów w stanie *siedzi samodzielnie* dokonanej przez ekspertów klinicznych. Ponadto autorzy modelu założyli, że istnieje dodatkowa poprawa użyteczności stanów zdrowia w modelowanych ramionach dla NUS i ON-A związana z osiągnięciem przejściowych kamieni milowych rozwoju motorycznego, które nie mają bezpośredniego odzwierciedlenia w strukturze modelu. Do tego typu przejściowych kamieni milowych należą m.in. kontrolowanie ruchów głowy, umiejętność obracania się, wstawania, czołgania. Biorąc pod uwagę dotychczasowe wyniki badań klinicznych, które wskazują na skuteczność leczenia zarówno NUS, jak i ON-A w stosunku do BSC, można przyjąć, że stan zdrowia wszystkich dzieci leczonych istotnie się poprawi. W celu odzwierciedlenia tej poprawy, wartości użyteczności dla stanów *brak umiejętności siadania* oraz *siedzi samodzielnie* zwiększono odpowiednio o wartości 0,1 oraz 0,05 (obie wartości wybrane arbitralnie przez autorów analizy US ICER). Wartości dla stanu *umiejętność chodzenia* przyjęto na poziomie zależnej od wieku użyteczności stanu zdrowia ogólnej populacji USA, przyjmując przy tym założenie, że dla modelowanej kohorty w wieku poniżej 18 lat użyteczność stanu zdrowia jest równa wartości dla grupy wiekowej 18-29 lat (Tabela 131). Wartości oraz źródła użyteczności poszczególnych stanów zdrowia zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 130).

Tabela 130. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w raporcie US ICER

Stan zdrowia	BSC		NUS i ON-A	
	Użyteczność Średnia	Źródło	Użyteczność Średnia	Źródło
Konieczność PAV	0,19	*Thompson 2017*	0,19	*Thompson 2017*
Brak umiejętności siedzenia	0,19	*Thompson 2017*	0,29	Założenie
Umiejętność siedzenia	0,60	*Tappenden 2018*	0,65	Założenie
Umiejętność chodzenia	Właściwe dla populacji ogólnej USA		Właściwe dla populacji ogólnej USA	

Tabela 131. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w raporcie US ICER – populacja ogólna USA

Grupa wiekowa (lata)	Średnia	SE
18-29	0,922	0,0019
30-39	0,901	0,0021
40-49	0,871	0,0024

Grupa wiekowa (lata)	Średnia	SE
50-59	0,842	0,0028
60-69	0,823	0,0034
70-79	0,790	0,0036
>=80	0,736	0,0062

We wszystkich opisanych powyżej badaniach wartości użyteczności znacznie się między sobą różnią. W badaniu CHERISH (*Thompson 2017*) zaobserwowano niewielkie rozróżnienie pomiędzy stanami, wartości użyteczności są przy tym nieprawdopodobnie wysokie. Może to być związane z ograniczeniami metodologicznymi algorytmu mapującego z publikacji *Khan 2014*, m.in. znaczną różnicą między populacją we wspomnianym badaniu (dzieci w wieku od 11 do 15 lat) a dziećmi z SMA typu 1 stanowiącymi populację docelową niniejszej analizy. Należy również zaznaczyć, że do badania CHERISH włączono dzieci z SMA typu 2. Z drugiej strony eksperci kliniczni w badaniu *Lloyd 2019* ocenili jakość życia w większości stanów zdrowia określonych dla SMA typu 1 jako gorszą niż śmierć, przypisując im ujemną użyteczność. Z kolei w badaniu *Thompson 2017* oceniona przez rodziców ze wszystkich analizowanych krajów europejskich użyteczność dla pacjentów z SMA typu 2 jest niższa od użyteczności dla grupy z SMA typu 1, co jest niezgodne z intuicją. Ponadto w grupie rodziców z Niemiec zaobserwowano przeciwny trend w wartościach użyteczności, tj. najniższą wartość użyteczności określono dla SMA typu 3 a najwyższą – dla SMA typu 1. W Niemczech wartość średnia dla wszystkich typów SMA również znacznie odbiega od wartości dla pozostałych trzech krajów (0,532 vs 0,116–0,167). W badaniu *Belter 2020* [8] użyteczności wyznaczono w oparciu o kwestionariusz HUI3, który nie jest instrumentem preferowanym przez wytyczne AOTMiT [1].

W świetle powyższych wyników, założenia przyjęte przez autorów raportu US ICER wydają się być akceptowalne na potrzeby modelowania analizowanej jednostki chorobowej.

2.3. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwa zgonu w polskiej populacji na podstawie Tablic trwania życia z 2022 roku [39]. Odsetek mężczyzn w pierwszym cyklu ustalono w oparciu o dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące liczby żywych urodzeń w Polsce w 2022 r. z podziałem na płeć noworodków [40].

Tabela 132. Liczba żywych urodzeń w Polsce w 2022 z podziałem na płeć noworodków [40]

Płeć	Liczba żywych urodzeń	Odsetek
Mężczyźni	156 445	51,3%
Kobiety	148 687	48,7%
Łącznie urodzenia żywe	305 132	100%

Tabela 133. Tablice trwania życia dla populacji Polski w roku 2022 (populacja ogólna)

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00408	0,00327	34	0,00187	0,00056	68	0,03140	0,01407
1	0,00032	0,00031	35	0,00200	0,00060	69	0,03362	0,01542
2	0,00024	0,00021	36	0,00213	0,00065	70	0,03592	0,01693
3	0,00019	0,00016	37	0,00226	0,00071	71	0,03836	0,01862
4	0,00015	0,00013	38	0,00240	0,00077	72	0,04102	0,02053
5	0,00012	0,00011	39	0,00254	0,00083	73	0,04393	0,02266
6	0,00011	0,00010	40	0,00269	0,00091	74	0,04715	0,02503
7	0,00010	0,00010	41	0,00288	0,00098	75	0,05076	0,02768
8	0,00009	0,00009	42	0,00309	0,00107	76	0,05480	0,03067
9	0,00009	0,00010	43	0,00335	0,00118	77	0,05929	0,03403
10	0,00010	0,00010	44	0,00366	0,00130	78	0,06436	0,03786
11	0,00012	0,00011	45	0,00402	0,00143	79	0,07010	0,04230

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
12	0,00014	0,00013	46	0,00443	0,00158	80	0,07661	0,04750
13	0,00017	0,00015	47	0,00488	0,00175	81	0,08399	0,05358
14	0,00021	0,00017	48	0,00537	0,00193	82	0,09243	0,06073
15	0,00027	0,00020	49	0,00591	0,00214	83	0,10199	0,06910
16	0,00034	0,00022	50	0,00649	0,00236	84	0,11259	0,07870
17	0,00042	0,00025	51	0,00713	0,00262	85	0,12415	0,08950
18	0,00052	0,00027	52	0,00783	0,00289	86	0,13651	0,10149
19	0,00061	0,00028	53	0,00858	0,00321	87	0,14945	0,11447
20	0,00071	0,00029	54	0,00940	0,00355	88	0,16273	0,12828
21	0,00079	0,00030	55	0,01029	0,00392	89	0,17634	0,14288
22	0,00085	0,00030	56	0,01125	0,00433	90	0,19026	0,15827
23	0,00091	0,00030	57	0,01229	0,00479	91	0,20452	0,17441
24	0,00095	0,00031	58	0,01342	0,00530	92	0,21914	0,19130
25	0,00100	0,00031	59	0,01467	0,00588	93	0,23416	0,20894
26	0,00105	0,00032	60	0,01604	0,00654	94	0,24953	0,22721
27	0,00111	0,00034	61	0,01754	0,00727	95	0,26515	0,24598
28	0,00119	0,00036	62	0,01920	0,00807	96	0,28096	0,26508
29	0,00128	0,00038	63	0,02100	0,00891	97	0,29686	0,28434
30	0,00138	0,00041	64	0,02294	0,00981	98	0,31275	0,30358
31	0,00149	0,00044	65	0,02498	0,01076	99	0,32856	0,32264
32	0,00161	0,00048	66	0,02708	0,01177	100	0,34419	0,34134
33	0,00174	0,00051	67	0,02923	0,01286			

2.1.Masa ciała dzieci i młodzieży (*Kułaga 2015* [52])

W tabelach poniżej przedstawiono sczytane z wykresów krzywe centylowe (25, 50, 75) masy ciała dzieci w wieku 0-36 miesiąca życia z podziałem na dziewczęta i chłopców oraz dane dla dzieci i młodzieży w wieku 4-10 lat podane w publikacji *Kułaga 2015* [52].

Tabela 134. Masa ciała dzieci w wieku 0-36 miesiąca (*Kułaga 2015* [52])

Wiek	Dziewczynki			Chłopcy		
[miesiące]	50 centyl [kg]	25 centyl [kg]	75 centyl [kg]	50 centyl [kg]	25 centyl [kg]	75 centyl [kg]
0	3,3	3,0	3,6	3,5	3,1	3,8
1	4,2	3,8	4,6	4,4	4,0	4,9
2	5,1	4,7	5,6	5,5	5,1	6,0
3	5,8	5,3	6,3	6,4	5,9	6,9
4	6,4	5,9	7,0	7,0	6,5	7,6
5	6,9	6,3	7,4	7,5	7,0	8,1
6	7,3	6,7	7,9	8,0	7,4	8,5
7	7,6	7,0	8,3	8,3	7,7	8,9
8	7,9	7,3	8,6	8,6	8,0	9,3
9	8,2	7,5	8,9	8,9	8,2	9,6
10	8,5	7,8	9,2	9,2	8,5	9,9
11	8,7	8,0	9,5	9,4	8,7	10,1
12	8,9	8,2	9,7	9,7	9,0	10,4
13	9,2	8,4	10,0	9,9	9,2	10,6
14	9,4	8,6	0,2	10,1	9,4	10,9
15	9,6	8,8	10,5	10,4	9,6	11,1
16	9,8	9,0	10,7	10,5	9,8	11,3
17	10,0	9,2	10,9	10,7	10,0	11,6
18	10,2	9,4	11,1	11,0	10,2	11,8
19	10,4	9,6	11,3	11,2	10,3	12,0
20	10,6	9,8	11,6	11,4	10,5	12,2
21	10,8	10,0	11,8	11,6	10,7	12,5
22	11,0	10,1	12,0	11,7	10,9	12,7
23	11,2	10,4	2,2	12,0	11,0	12,9
24	11,5	10,5	12,5	12,2	11,3	13,1
25	11,7	10,8	12,7	12,4	11,5	13,4
26	11,9	10,9	12,9	12,5	11,6	13,6

Wiek	Dziewczynki			Chłopcy		
[miesiące]	50 centyl [kg]	25 centyl [kg]	75 centyl [kg]	50 centyl [kg]	25 centyl [kg]	75 centyl [kg]
27	12,1	11,1	13,2	12,7	11,8	13,8
28	12,3	11,3	13,4	12,9	11,9	14,0
29	12,5	11,5	13,6	13,1	12,1	14,2
30	12,7	11,7	13,8	13,3	12,3	14,4
31	12,9	11,9	14,1	13,5	12,4	14,6
32	13,1	12,0	14,3	13,7	12,6	14,8
33	13,3	12,2	14,5	13,8	12,8	15,0
34	13,5	12,4	14,7	14,0	12,9	15,2
35	13,7	12,5	14,9	14,2	13,1	15,4
36	13,8	12,7	15,1	14,3	13,2	15,6

Tabela 135. Masa ciała dzieci w wieku 3-10 lat (*Kułaga 2015* [52])

Wiek [lata]	Dziewczynki		Chłopcy	
	Masa [kg]	SD	Masa [kg]	SD
4	17	2,86	17,5	2,68
5	19,1	3,37	19,7	3,31
6	21,7	4,16	22,4	4,38
7	24,5	4,72	25,5	5,15
8	27,7	5,93	28,8	6,09
9	31,3	7,04	32,4	7,55
10	34,8	7,88	36	8,74

SD – odchylenie standardowe

2.2. Kalkulacja kosztu RYS z uwzględnieniem masy ciała dzieci i młodzieży (*Kułaga 2015* [52])

Dla określenia masy ciała w danym wieku niezależnie od płci uwzględniono odsetek dziewcząt leczonych rysdyplamem w programie lekowym B.102.FM w 2022 roku wynoszący 52,8% (tj. 38 kobiet/72 chorych) [80]. Szczegóły dotyczące płci zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 136. Rozkład płci wśród pacjentów stosujących RYS w programie lekowym (rok 2022) [80]

Rok 2022	Kobiety	Mężczyźni	Łącznie
Ogólnie chorzy w programie lekowym B.102.FM w 2022 roku			
Liczba	437	485	922
Odsetek	47,4%	52,6%	100%
Chorzy leczeni risdiplamem w programie lekowym B.102.FM w 2022 roku			
Liczba	38	34	72
Odsetek	**52,8%**	**47,2%**	100%

Uwzględniając masę ciała dzieci i młodzieży przedstawioną w poprzednim rozdziale (rozdział 2.1) oraz odsetek kobiet leczonych rysdyplamem w programie lekowym B.102.FM w 2022 roku wynoszący 52,8% skalkulowano średnią masę ciała dla poszczególnych grup wiekowych, a następnie uwzględniając dawkowanie RYS w zależności od masy ciała (Tabela 35) skalkulowano koszty RYS za dawkę oraz koszt roczny, przy założeniu, że rok ma 365,25 dni.

Tabela 137. Kalkulacja średniej masy ciała w zależności od wieku oraz kosztów rysdyplamu

Wiek [miesiące]	Średnia masa ciała [kg]	Dawkowanie RYS [mg]	Średnia dawka na dobę [mg]	Koszt za mg RYS [PLN]	Koszt za dawkę dobową RYS [PLN]	Koszt roczny [PLN]
0	3,4	0,2	0,7	241,6	162,2	59 240,0
1	4,3	0,2	0,9	241,6	207,6	75 813,4
2	5,3	0,2	1,1	241,6	256,3	93 613,5
3	6,1	0,2	1,2	241,6	294,4	107 525,7
4	6,7	0,2	1,3	241,6	323,0	117 960,9

5	7,2	0,2	1,4	241,6	347,0	126 759,3
6	7,6	0,2	1,5	241,6	367,2	134 125,1
7	7,9	0,2	1,6	241,6	384,0	140 263,2
8	8,2	0,2	1,6	241,6	398,6	145 583,7
9	8,5	0,2	1,7	241,6	412,6	150 699,3
10	8,8	0,2	1,8	241,6	426,0	155 609,7
11	9,1	0,2	1,8	241,6	437,8	159 906,9
12	9,3	0,2	1,9	241,6	448,4	163 794,8
13	9,5	0,2	1,9	241,6	459,1	167 683,5
14	9,7	0,2	1,9	241,6	469,7	171 570,6
15	10,0	0,2	2,0	241,6	480,9	175 662,6
16	10,1	0,2	2,0	241,6	490,5	179 141,3
17	10,4	0,2	2,1	241,6	500,5	182 825,0
18	10,6	0,2	2,1	241,6	511,2	186 712,9
19	10,8	0,2	2,2	241,6	520,7	190 191,6
20	11,0	0,2	2,2	241,6	530,8	193 875,4
21	11,2	0,2	2,2	241,6	540,3	197 354,0
22	11,4	0,2	2,3	241,6	549,9	200 832,7
23	11,6	0,2	2,3	241,6	560,5	204 719,8
24	11,8	0,2	2,4	241,6	570,0	208 199,3
25	12,0	0,25	3,0	241,6	725,5	264 973,8
26	12,2	0,25	3,1	241,6	737,1	269 234,3
27	12,4	0,25	3,1	241,6	748,8	273 494,8
28	12,6	0,25	3,1	241,6	760,5	277 756,9
29	12,8	0,25	3,2	241,6	773,3	282 465,8
30	13,0	0,25	3,2	241,6	784,4	286 502,9
31	13,2	0,25	3,3	241,6	796,1	290 763,4
32	13,4	0,25	3,3	241,6	807,1	294 800,5
33	13,5	0,25	3,4	241,6	817,6	298 614,3
34	13,7	0,25	3,4	241,6	828,6	302 649,8
35	13,9	0,25	3,5	241,6	839,7	306 686,9
36	14,1	0,25	3,5	241,6	849,5	310 275,6

Wiek [lata]	Średnia masa ciała [kg]	Dawkowanie RYS [mg]	Średnia dawka na dobę [mg]	Koszt za mg RYS [PLN]	Koszt za dawkę dobową RYS [PLN]	Koszt roczny [PLN]
4	17,2	0,25	4,3	241,6	1 041,2	380 299,8
5	19,4	0,25	4,8	241,6	1 170,9	427 676,4
6	22,0	5	5,0	241,6	1 208,2	441 282,7
7	25,0	5	5,0	241,6	1 208,2	441 282,7
8	28,2	5	5,0	241,6	1 208,2	441 282,7
9	31,8	5	5,0	241,6	1 208,2	441 282,7
10	35,4	5	5,0	241,6	1 208,2	441 282,7

2.3. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu dla SMA

Tabela 138. Badania przy kwalifikacji do programu lekowego B.102.FM

Parametr	Badania przy kwalifikacji
Badania przy kwalifikacji do leczenia substancją czynną onasemnogen abeparwowek:	1) badanie ogólnolekarskie; 2) badanie miana przeciwciał AAV9; 3) badanie czynności wątroby: AlAT, AspAT, bilirubina całkowita, GGTP; 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) liczba płytek krwi; 6) stężenie troponiny I; 7) badanie genetyczne potwierdzające bialleliczną mutację genu SMN1; 8) badanie określające ilość kopii genu SMN2 z wykorzystaniem techniki MLPA lub innych specyficznych technik; 9) ocena zdolności połykania; 10) badanie zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali CHOP -INTEND; 11) ocena kamieni milowych rozwoju motorycznego w skali WHO; 12) określenie masy ciała pacjenta w stosunku do wieku z wykorzystaniem siatek centylowych; 13) badanie stężenia kreatyniny i mocznika; 14) badanie poziomu hemoglobiny; 15) inne badania i konsultacje specjalistyczne o ile są wskazania, w tym: konsultacja gastrologa, konsultacja pulmonologa, EKG.
Badania przy kwalifikacji do leczenia substancją czynną nusinersen:	1) badanie genetyczne potwierdzające delecję lub mutację genu SMN1; 2) badanie potwierdzające liczbę kopii genu SMN2; 3) badanie neurologiczne z oceną w skali CHOP-INTEND lub HINE, lub HFMSE - stosownie do wieku i typu SMA; 4) konsultacja rehabilitacyjna lub fizjoterapeutyczna oraz ustalenie planu rehabilitacji dla pacjenta; 5) badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby, nerek (białkomocz) i układu krzepnięcia (koagulogram); 6) morfologia krwi z rozmazem; 7) konsultacja anestezjologiczna - u pacjentów, którzy wymagają znieczulenia ogólnego; 8) konsultacja ortopedyczna – w zależności od stanu klinicznego pacjenta; 9) konsultacja gastroenterologiczna lub dietetyczna w zależności od stanu klinicznego pacjenta; 10) test ciążowy wraz z oświadczeniem o stosowaniu skutecznej antykoncepcji w trakcie trwania terapii - u kobiet w wieku reprodukcyjnym.
Badania przy kwalifikacji do leczenia substancją czynną rysdyplam:	1) badanie genetyczne potwierdzające delecję lub mutację genu SMN1; 2) badanie potwierdzające liczbę kopii genu SMN2; 3) badanie neurologiczne z oceną w skali CHOP-INTEND lub HINE, lub HFMSE - stosownie do wieku i typu SMA; 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina); 6) konsultacja rehabilitacyjna lub fizjoterapeutyczna oraz ustalenie planu rehabilitacji dla pacjenta; 7) konsultacja ortopedyczna; 8) konsultacja gastroenterologiczna lub dietetyczna w zależności od stanu klinicznego pacjenta; 9) test ciążowy wraz z oświadczeniem o stosowaniu skutecznej antykoncepcji w trakcie trwania terapii oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki - u kobiet w wieku rozrodczym.

2.4. Wyceny punktowe

W obliczeniach kosztów jednostkowych przyjęto średnie ceny 1 punktu na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [44] (analizowano ceny kontraktów na rok 2023 w województwie małopolskim). Zestawienie wycen punktowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 139. Wyceny punktowe przyjęte w analizie

Kategoria kosztów	Kod i nazwa produktu kontraktowanego	Cena produktu [PLN]
Świadczenia związane z programem lekowym B.102.FM	03.0000.402.02 - PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHORYCH NA RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI	1,46
Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze	14.2142.026.04 - ŚWIADCZENIA W PIELĘGNIARSKIEJ OPIECE DŁUGOTERMINOWEJ DOMOWEJ	52,35
	ŚWIADCZENIA ZESPOŁU DŁUGOTERMINOWEJ OPIEKI DOMOWEJ - DLA DZIECI WENTYLOWANYCH MECHANICZNIE	41,58
	14.5171.029.04 - ŚWIADCZENIA W ZAKŁADZIE PIELĘGNACYJNO-OPIEKUŃCZYM DLA DZIECI WENTYLOWANYCH MECHANICZNIE/OPIEKUŃCZO - LECZNICZYM DLA DZIECI WENTYLOWANYCH MECHANICZNIE	48,48
Hospitalizacje	03.4401.030.02 - PEDIATRIA – HOSPITALIZACJA [leczenie szpitalne]	1,65
Konsultacje lekarskie	02.1221.001.02 - ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE NEUROLOGII DZIECIĘCEJ [AOS]	1,60
Sztuczne żywienie	11.0000.048.02 - ŻYWIENIE DOJELITOWE W WARUNKACH DOMOWYCH	1,40
	11.0000.047.02 - ŻYWIENIE POZAJELITOWE W WARUNKACH DOMOWYCH	1,54
Rehabilitacja i fizjoterapia	05.2300.021.02 - REHABILITACJA DZIECI Z ZABURZENIAMI WIEKU ROZWOJOWEGO W OŚRODKU/ODDZIALE DZIENNYM	1,93
	05.4306.300.02 - REHABILITACJA NEUROLOGICZNA	2,09
	05.1310.209.02 - FIZJOTERAPIA DOMOWA	1,25

2.5. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych

W celu oszacowania zmiany wysokości kosztu aktualnego w maju/czerwcu 2017 roku (data przeprowadzenia badań kosztowych w ramach raportu HTA dla NUS), wykorzystano dane publikowane przez GUS dotyczące wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w sektorze zdrowia, transportu, wyposażenia mieszkania i prowadzenia gospodarstwa domowego oraz innych towarów i usług. W tabeli poniżej zestawiono źródłowe wartości uwzględnione w obliczeniach (Tabela 140).

Tabela 140. Wartości wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2018-11.2023 roku w Polsce

Rok	Okres	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych wg wybranych kategorii				Źródło
		Zdrowie	Wyposażenie mieszkania i prowadzenie gospodarstwa domowego	Transport	Inne towary i usługi	
2018	1-12	102	100,7	104,2	99,5	GUS [31]
2019	1-12	103,2	100,7	100,7	101,4	GUS [32]
2020	1-12	104,8	101	94,4	102,9	GUS [33]
2021	1-12	103,3	103,4	114,4	102,2	GUS [34]
2022	1-12	107,1	110,5	119,9	109,3	GUS [35]
2023	1-11	108,7	110,8	100,4	111,9	GUS [36]

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. AOTMiT. Analiza ekonomiczna do zlecenia 191/2017. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/AW/191_AW_3_OT_4331_12_2017_Spinraza.pdf (12.2023).
3. AOTMiT. Analiza problemu decyzyjnego do zlecenia 191/2017. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/AW/191_AW_1_OT_4331_12_2017_Spinraza.pdf (12.2023).
4. AOTMiT. Zlecenie nr 191/2017. Spinraza, nusinersen, roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiol. 5ml, EAN 5713219500975 w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0)". Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5280-191-2017-zlc (12.2023).

[redacted]

[redacted]

7. Bartus RT, Kordower JH, Johnson EM, Jr., Brown L, Kruegel BR, Chu Y, et al. Post-mortem assessment of the short and long-term effects of the trophic factor neurturin in patients with α-synucleinopathies. Neurobiol Dis. 2015 Jun;78:162-71.
8. Belter L, Cruz R, Jarecki J. Quality of life data for individuals affected by spinal muscular atrophy: a baseline dataset from the Cure SMA Community Update Survey. Orphanet Journal of Rare Diseases (2020) 15:217.
9. Bennett J, Wellman J, Marshall KA, McCague S, Ashtari M, DiStefano-Pappas J, et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. Lancet. 2016 Aug 13;388(10045):661-72.
10. Bischof, M., Dean, R., Toro, W., Weidlich, D., Howells, R. and Dabbous, O. Cost-Utility Analysis of Risdiplam Compared with Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy Type 1. Journal of Neuromuscular Diseases. 2022. 9(Supplement 1)(S192.
11. Bischof, M., Dean, R., Toro, W., Weidlich, D., Howells, R. and Dabbous, O. Cost-Utility Analysis of Risdiplam Compared with Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy Type 1. Developmental Medicine and Child Neurology. 2023. 65(Supplement 1)(96.
12. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A, Pisano P, Walter MC, Schreiber O, Lusakowska A, Jedrzejowska M, Kostera-Pruszczyk A, Pol L van der, Wadman RI, Gredal O, i in. (2014) Mapping the differences in care for 5,000 Spinal Muscular Atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. J Neurol 261(1):152–163.
13. Broekhoff, T. F., Sweegers, C. C. G., Krijkamp, E. M., Mantel-Teeuwisse, A. K., Leufkens, H. G. M., Goettsch, W. G. and Vreman, R. A. Early Cost-Effectiveness of Onasemnogene Abeparvovec-xioi (Zolgensma) and Nusinersen (Spinraza) Treatment for Spinal Muscular Atrophy I in The Netherlands With Relapse Scenarios. Value in Health. 2021. 24(6)(759-769.
14. Buchlis G, Podsakoff GM, Radu A, Hawk SM, Flake AW, Mingozzi F, et al. Factor IX expression in skeletal muscle of a severe hemophilia B patient 10 years after AAV-mediated gene transfer. Blood. 2012 Mar 29;119(13):3038-41.
15. Callan MB, Haskins ME, Wang P, Zhou S, High KA, Arruda VR. Successful Phenotype Improvement following Gene Therapy for Severe Hemophilia A in Privately Owned Dogs. PLoS One. 2016;11(3):e0151800.
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwowek): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 18.12.2023 r.].
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen): https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 18.12.2023 r.]
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Evrysdi® (rysdyplam): https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 18.12.2023 r.]

19. Cideciyan AV, Jacobson SG, Beltran WA, Sumaroka A, Swider M, Iwabe S, et al. Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Feb 5;110(6):E517-25.

20. Co w zdrowiu: Magdalena Kopystyńska: Leczenie SMA w Polsce jest jednym z najlepszych w Europie: https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/leczenie-sma-w-polsce-jest-jednym-z-najlepszych-w-europie

21. Crawford TO, Swoboda KJ, De Vivo DC, et al. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study. Muscle & Nerve. 2023;68(2): 157 - 170.

22. Creativ Ceutical. (2019) Healthcare Resource Use and Treatment Patterns in Spinal Muscular Atrophy: Interviews with Healthcare Professionals in the UK.

23. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, Young SD, Salazar R, Quigley J, Pera MC, Antonaci L, Lapenta L, Glanzman AM, Tiziano D, Muntoni F, i in. (2016) Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. Neuromuscular Disorders 26(11):754–759.

24. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study, Neuromuscular Disorders 29 (2019) 842–856.

25. Dean, R., Jensen, I., Cyr, P., Miller, B., Maru, B., Sproule, D. M., Feltner, D. E., Wiesner, T., Malone, D. C., Bischof, M., Toro, W. and Dabbous, O. An updated cost-utility model for onasemnogene abeparvovec (Zolgensma R) in spinal muscular atrophy type 1 patients and comparison with evaluation by the Institute for Clinical and Effectiveness Review (ICER). Journal of Market Access & Health Policy. 2021. 9(1):1889841.

26. Diaby V, Adunlin G, Montero AJ. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. Pharmacoeconomics. 2014 Feb;32(2):101-8.

27. Edwards S, Karner C, Jhita T, Kew K, Marceniuk G. (2020) Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy type 1: A Highly Specialised Technology Appraisal. BMJ Technology Assessment Group.

28. Ellis A, Mickle K, Herron-Smith S, Kumar VM, Cianciolo L, Seidner M, Rind D, Pearson SD, Thokala P, Stevenson M. (2019) Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review

29. Finkel RS, Farrar MA, Servais L. et al. RAINBOWFISH: Primary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA) Presented at the 28th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS), Charleston, USA; October 3–7, 2023.

30. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, i in. (2017) Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 377(18):1723–1732.

31. Główny Urzad Statystyczny. Wskazniki cen towarów i uslug konsumpcyjnych w grudniu 2018 roku. https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/86/1/wskazniki_cen_towarow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2018_roku.pdf

32. Główny Urzad Statystyczny. Wskazniki cen towarów i uslug konsumpcyjnych w grudniu 2019 roku. https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/98/1/wskazniki_cen_towarow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2019_r.pdf

33. Główny Urzad Statystyczny. Wskazniki cen towarów i uslug konsumpcyjnych w grudniu 2020 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2020-roku,2,110.html

34. Główny Urzad Statystyczny. Wskazniki cen towarów i uslug konsumpcyjnych w grudniu 2021 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2021-roku,2,122.html

35. Główny Urzad Statystyczny. Wskazniki cen towarów i uslug konsumpcyjnych w grudniu 2022 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2022-roku,2,134.html

36. Główny Urzad Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w listopadzie 2023 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-listopadzie-2023-roku,2,145.html

37. Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. POLISH ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE 2021; 131 (5).

38. Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Rava L, Bignamini E, Veljkovic A, Cutrera R. (2013) Survival of Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1. PEDIATRICS 131(5):e1509–e1514.

39. GUS, Główny Urząd Statystyczny Dostęp, Trwanie życia w 2022 roku.: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html

40. GUS. Rocznik Demograficzny 2023. Dostęp: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html [data dostępu: 10.01.2024].

41. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa. (2019) Opieka nad chorymi z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA). Fundacja SMA Dostęp: https://www.fsma.pl/wp-content/uploads/2019/08/Opieka-nad-chorymi-z-SMA-raport.pdf

42. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa. (2019) Opieka nad chorymi z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA). Fundacja SMA Dostęp: https://www.fsma.pl/wp-content/uploads/2019/08/Opieka-nad-chorymi-z-SMA-raport.pdf.

43. Ilość godzin pracy w 2024 roku: https://cgolegal.pl/baza-wiedzy/mobility-i-hr/ilosc-godzin-pracy-w-2024-roku/

44. Informator o umowach NFZ, https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/ (12.2023).

45. [redacted] Produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwowek) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) – analiza problemu decyzyjnego dołączona do wniosku. Instytut Arcana a Certara Company, 2023/2024 (praca niepublikowana).

46. [redacted] Produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwowek) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) – analiza efektywności klinicznej dołączona do wniosku. Instytut Arcana a Certara Company, 2023/2024 (praca niepublikowana).

47. Jeon, Y. and Carlson, J. J. EE175 Cost-Effectiveness of Onasemnogene in Pre-Symptomatic Newborns with a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy and Two Copies of Survival Motor Neuron 2 Gene. Value in Health. 2023. 26(6 Supplement)(S91.

48. Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, Walters SJ, Boyle SE. (2014) Mapping EQ-5D utility scores from the PedsQL™ generic core scales. *Pharmacoeconomics* 32(7):693–706.

49. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, Swoboda KJ, Reyna SP, Sakonju A, Darras BT, Shell R, Kuntz N, Castro D, Parsons J, Connolly AM, i in. (2017) Natural history of infantile - onset spinal muscular atrophy. Ann Neurol. 82(6):883–891.

50. Kotulska K. SMA – zmiany w zakresie opieki z perspektywy klinicznej. 15th International EBHC Symposium; październik 2020; ONLINE

51. Kotulska K. SMA – zmiany w zakresie opieki z perspektywy klinicznej. 15th International EBHC Symposium; październik 2020; ONLINE.

52. Kułaga Z, Różdżyńska-Świątkowska A, Grajda A. (2015) Siatki centylowe dla oceny wzrastania i stanu odżywienia polskich dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 roku życia. Standardy Medyczne 12:119–135.

53. Lloyd A, Gallop K, Thompson R, Vaidya S, Teynor M. Estimation of the Health-Related Quality of Life Benefits of Treatment for Spinal Muscular Atrophy (SMA). ISPOR 20th Annual European Congress; 4 listopad 2017; Glasgow.

54. Lloyd AJ, Thompson R, Gallop K, Teynor M. (2019) Estimation Of The Quality Of Life Benefits Associated With Treatment For Spinal Muscular Atrophy. Clinicoecon Outcomes Res 11:615–622.

55. Lopez-Bastida J, Pena-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):141.

56. Łusakowska A, Kaminska A, Działa P, Janiszewska K, Grochowski P, Kostera-Pruszczyk A. Polish Registry of SMA Patients. Dostęp: https://treat-nmd-conference.org/conf/wp-content/uploads/2019/12/Lusakowska-TREAT-NMD-28-11-2019-Poster_Day-1.pdf.

57. Malone DC, Dean R, Arjunji R, Jensen I, Cyr P, Miller B, Maru B, Sproule DM, Feltner DE, Dabbous O. (2019) Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. J Mark Access Health Policy 7(1):1601484.

58. [redacted] Produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwowek) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia dołączona do wniosku. Instytut Arcana a Certara Company, 2023/2024 (praca niepublikowana).

59. Medycyna Praktyczna. Czy kolejne 10-lecie przyniesie tak istotne zmiany w leczeniu SMA jak minione lata? 06.12.2023, Marta Koton-Czarnecka: https://www.mp.pl/genetyka/aktualnosci/336959,czy-kolejne-10-lecie-przyniesie-tak-istotne-zmiany-w-leczeniu-sma-jak-minione-lata

60. Meyer, C., Aponte Ribero, V., Shapouri, S., Roth, J., Fox, D. and Sutherland, C. Cost-effectiveness of risdiplam in treating patients with type 1 spinal muscular atrophy in the United States. Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2022. 28(3-A Supplement)(S52.

61. Ministerstwo Zdrowia, pismo MMI.7802.11.2023TM z 5 czerwca 2023 r. w sprawie zatwierdzenia rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.

62. Modrzejewska S, Kotulska K, Kopyta I et al. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy type 1 — results of expanded access programme in Poland. Neurol Neurochir Pol 2021; 55 (3): 289–294.

63. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, Rosales C, Chowdary P, McIntosh J, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. N Engl J Med. 2014 Nov 20;371(21):1994-2004.

64. Nathwani AC, Rosales C, McIntosh J, Rastegarlari G, Nathwani D, Raj D, et al. Long-term safety and efficacy following systemic administration of a self-complementary AAV vector encoding human FIX pseudotyped with serotype 5 and 8 capsid proteins. Mol Ther. 2011 May;19(5):876-85.

65. National Institute for Health and Care Excellence. Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy. Highly specialised technologies guidance. Reference number: HST15. Published: 07 July 2021. Last updated: 19 April 2023. https://www.nice.org.uk/guidance/hst15.

[redacted]

68. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych

69. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. Dz.U. 2023 poz. 870.

70. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.

71. Program lekowy „B.102.FM. LECZENIE CHORYCH NA RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI (ICD-10: G12.0, G12.1)".

72. Raport refundacyjny: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8462.html

73. Raport SMA 2022: „Rdzeniowy zanik mięśni (SMA). Efekty leczenia SMA w Polsce. Nowa jakość życia pacjentów i opiekunów" - Raport https://www.fsma.pl/2022/11/raport-rdzeniowy-zanik-miesni-sma-efekty-leczenia-sma-w-polsce-w-latach-2019-2022/ [dostęp open access: 4.12.2023 r.]

74. Rdzeniowy zanik mięśni (SMA). Efekty leczenia SMA w Polsce. Nowa jakość życia pacjentów i opiekunów. RAPORT. Modern Healthcare Institute. Warszawa, 2022.

75. 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 urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

76. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 sierpnia 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie Warszawa, dnia 15 września 2021 r. Dz. Ust. 2021 poz. 1691 [wraz z późniejszymi zmianami].

77. Sehara Y, Fujimoto KI, Ikeguchi K, Katakai Y, Ono F, Takino N, et al. Persistent Expression of Dopamine-Synthesizing Enzymes 15 Years After Gene Transfer in a Primate Model of Parkinson's Disease. Hum Gene Ther Clin Dev. 2017 Jun;28(2):74-9.

78. Shih, S. T. F., Farrar, M. A., Wiley, V. and Chambers, G. Newborn screening for spinal muscular atrophy with disease-modifying therapies: a cost-effectiveness analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2021. 92(12)(1296-1304.

79. Statystyki NFZ: https:// https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1b (01.2024)

80. Statystyki NFZ: https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (12.2023)

81. Tappenden P, Hamilton J, Kaltenthaler E, Hock E, Rawdin A, Mukuria C, Clowes M, Simonds A, Childs A-M. (2018) Nusinersen for treating spinal muscular atrophy: A Single Technology Appraisal. Wielka Brytania: The University of Sheffield.

82. Thompson R, Vaidya S, Teynor M. The Utility of Different Approaches to Developing Health Utilities Data in Childhood Rare Diseases - A Case Study in Spinal Muscular Atrophy (SMA). ISPOR 20th Annual European Congress; 4 listopad 2017; Glasgow.

83. Uchwała Rady NFZ Nr 24/2023/IV: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-242023iv,6643.html

84. US Institute for Clinical and Economic Review. Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. April 3, 2019. (Updated May 24, 2019). 2019.

85. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938).

86. Wang, T., Scuffham, P., Byrnes, J. and Downes, M. Cost-effectiveness analysis of gene-based therapies for patients with spinal muscular atrophy type I in Australia. Journal of Neurology. 2022. 269(12)(6544-6554.

87. Wijngaarde CA, Stam M, Otto LAM, van Eijk RPA, Cuppen I, Veldhoen ES, et al. Population-based analysis of survival in spinal muscular atrophy. Neurology. 2020 Apr 14;94(15):e1634-e44.

88. Wijnhoven TM, de Onis M, Onyango AW, Wang T, Bjoerneboe GE, Bhandari N, et al. Assessment of gross motor development in the WHO Multicentre Growth Reference Study. Food Nutr Bull. 2004 Mar;25(1 Suppl):S37-45.

89. Wojciechowski P, Łukomska E, Barchańska M. (2017) SMA. Rdzeniowy zanik mięśni. Aktualna wiedza i sposób postępowania. Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care (CEESTAHC) Dostęp: https://www.ceestahc.org/pliki/nasze_publikacje/raporty/SMA_raport_2017.pdf

90. Wojciechowski P, Łukomska E, Barchańska M. (2017) SMA. Rdzeniowy zanik mięśni. Aktualna wiedza i sposób postępowania. Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care (CEESTAHC) Dostęp: https://www.ceestahc.org/pliki/nasze_publikacje/raporty/SMA_raport_2017.pdf.

91. World Health Organization Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatr Suppl. 2006 Apr;450:86-95.

92. Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja - październik 2023 r. Dostęp: https://www.gov.pl/web/finanse/wytyczne-sytuacja-makroekonomiczna (10.01.2024).

93. Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 175/2023/DGL z dnia 30 listopada 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe wraz z załącznikami.

94. Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

95. Zarządzenie nr 190/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 grudnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

96. 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.

97. 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 [wraz z późniejszymi zmianami]

98. Zarządzenie nr 68/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.

99. 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.

100. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 55/2022/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej.

101. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. (1997) A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. J. Neurol. Sci. 146(1):67–72.

102. Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA, HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa. (2014) Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje. Dostęp: https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport_Koszty_posrednie_w_ocenie_technologii_medycznych_01.pdf

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Warunki refundacji produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwowek) w ramach programu lekowego dla SMA 10

Tabela 2. Charakterystyka stanów w modelu Markowa w modelu globalnym dla chorych z objawowym SMA 17

Tabela 3. Charakterystyka stanów w modelu Markowa dla chorych z przedobjawowym SMA 23

Tabela 4. Wiek wystąpienia objawów SMA dla modelu krótkoterminowego 25

Tabela 5. Progi wiekowe wyznaczające prawidłowy rozwój funkcji motorycznych zastosowane w modelu 26

Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa populacji 29

Tabela 7. Osiągnięte kamienie milowe – badanie START, STR1VE-US, STR1VE-EU 30

Tabela 8. Kamienie milowe – badanie START, obserwowane w badaniu i po przesunięciu o cykl (rozkład pacjentów) 31

Tabela 9. Kamienie milowe – badanie STR1VE-US, obserwowane w badaniu i po przesunięciu o cykl (rozkład pacjentów) .. 31

Tabela 10. Kamienie milowe – badanie STR1VE-EU, obserwowane w badaniu i po przesunięciu o cykl (rozkład pacjentów) 31

Tabela 11. Dodatkowe kamienie milowe po zakończeniu badania STR1VE-US i STR1VE-EU (rozkład pacjentów) 32

Tabela 12. Kamienie milowe – połączone badania (START, STR1VE-US, STR1VE-EU) (rozkład pacjentów) 32

Tabela 13. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami dla pacjentów bez PAV / zgonu – ON-A, populacja objawowa – analiza podstawowa 33

Tabela 14. Kamienie milowe – badania ENDEAR/SHINE (rozkład pacjentów) 33

Tabela 15. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami dla pacjentów bez PAV / zgonu – NUS, populacja objawowa 33

Tabela 16. Kamienie milowe – badania FIREFISH (rozkład pacjentów) 34

Tabela 17. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami dla pacjentów bez PAV / zgonu – RYS, populacja objawowa 34

Tabela 18. Prawdopodobieństwo zgonu / PAV – badania START/STR1VE-US/ STR1VE-EU 34

Tabela 19. Prawdopodobieństwo zgonu / PAV – badania ENDEAR/SHINE – NUS, populacja objawowa 35

Tabela 20. Prawdopodobieństwo zgonu / PAV – badania FIREFISH – RYS, populacja objawowa 35

Tabela 21. Ocena modeli parametrycznych dopasowanych do krzywej OS dla stanu E – wentylacja nieinwazyjna 37

Tabela 22. Ocena modeli parametrycznych dopasowanych do krzywej OS dla stanu E – wentylacja inwazyjna 38

Tabela 23. Ocena modeli parametrycznych dopasowanych do krzywych OS i EFS dla stanu D (na podstawie NeuroNext) 40

Tabela 24. Ocena modeli parametrycznych dopasowanych do danych z publikacji *Wijngaarde 2020* 46

Tabela 25. Ocena modeli parametrycznych dopasowanych do krzywej OS dla stanu C (analiza wrażliwości, *Zerres 1997*) 47

Tabela 26. Pacjenci, którzy osiągnęli zdolność siedzenia i chodzenia – ON-A 49

Tabela 27. Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia na koniec fazy krótkookresowej modelu – ON-A 50

Tabela 28. Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia na koniec fazy krótkookresowej modelu – NUS 50

Tabela 29. Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia na koniec fazy krótkookresowej modelu – RYS 50

Tabela 30. Metodyka przypisania stanom zdrowia danych o przeżyciu z modelu dla populacji objawowej 51

Tabela 31. Użyteczności stanów zdrowia – scenariusz podstawowy 52

Tabela 32. Użyteczności stanów zdrowia wg EQ-5D-5L – populacja ogólna Polski 53

Tabela 33. Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości 54

Tabela 34. Użyteczności stanów zdrowia – alternatywne źródła danych – scenariusze analizy wrażliwości 54

Tabela 35. Dawkowanie leków dostępnych w programie lekowym B.102.FM 57

Tabela 36. Cena onasemnogenu abeparwowek - wykaz leków refundowanych 57

Tabela 37. Koszt ON-A w analizie 58

Tabela 38. Cena nusinersenu - wykaz leków refundowanych 58

Tabela 39. Rzeczywisty koszt NUS 58
Tabela 40. Cena rysdyplamu - wykaz leków refundowanych 59
Tabela 41. Rzeczywisty koszt RYS 59
Tabela 42. Zestawienie rocznych kosztów leczenia rysdyplamem w zależności od wieku chorych 59
Tabela 43. Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w ramach programu lekowego B.102.FM 60
Tabela 44. Koszt podania leku w programie lekowym – ON-A 60
Tabela 45. Koszt podania leku w programie lekowym – nusinersen 61
Tabela 46. Roczny koszt monitorowania leczenia w programie lekowym B.102.FM 62
Tabela 47. Koszt monitorowania terapii w programie lekowym B.102.FM w kolejnych cyklach modelu 62
Tabela 48. Odsetek pacjentów wymagających wentylacji w poszczególnych stanach zdrowia 64
Tabela 49. Udział procentowy pacjentów wentylowanych w warunkach domowych i szpitalnych w stosunku do wszystkich pacjentów wymagających wentylacji – według opinii brytyjskich ekspertów klinicznych 64
Tabela 50. Koszt wentylacji mechanicznej w warunkach domowych 65
Tabela 51. Koszty jednostkowe wentylacji mechanicznej w warunkach szpitalnych 66
Tabela 52. Koszt wentylacji mechanicznej w ZPO/ZOL 66
Tabela 53. Wentylacja mechaniczna – średni roczny koszt opieki nad pacjentem 66
Tabela 54. Liczba hospitalizacji w ciągu roku na pacjenta – dane z analizy ekonomicznej dla NUS 67
Tabela 55. Średni jednostkowy koszt hospitalizacji związanej z infekcjami dróg oddechowych 67
Tabela 56. Wentylacja mechaniczna – średni roczny koszt opieki nad pacjentem 67
Tabela 57. Liczba wizyt w poradni neurologicznej w ciągu roku na pacjenta – dane z analizy ekonomicznej dla NUS 68
Tabela 58. Koszt jednostkowy wizyty u neurologa 68
Tabela 59. Konsultacje lekarskie – średni koszt opieki nad pacjentem w ciągu roku 68
Tabela 60. Liczba osobodni sztucznego żywienia w ciągu roku na pacjenta – dane z analizy ekonomicznej dla NUS 69
Tabela 61. Koszt żywienia sztucznego w warunkach domowych – za osobodzień 69
Tabela 62. Żywienie dojelitowe /pozajelitowe – średni roczny koszt opieki nad pacjentem 69
Tabela 63. Roczna liczba dni rehabilitacji w ośrodku/oddziale dziennym na pacjenta – dane z analizy ekonomicznej dla NUS 70
Tabela 64. Roczna liczba dni stacjonarnej rehabilitacji neurologicznej na pacjenta – dane z analizy ekonomicznej dla NUS.. 70
Tabela 65. Liczba dni rehabilitacji finansowanej ze środków publicznych w zależności od stanu zdrowia w ciągu roku 70
Tabela 66. Koszty jednostkowe rehabilitacji w ośrodku/oddziale dziennym – za osobodzień 71
Tabela 67. Koszt jednostkowy stacjonarnej rehabilitacji neurologicznej – za osobodzień 71
Tabela 68. Roczny koszt domowych porad lekarskich i wizyt fizjoterapeutycznych na pacjenta – dane z analizy ekonomicznej dla NUS 71
Tabela 69. Koszty jednostkowe rehabilitacji w warunkach domowych 71
Tabela 70. Roczny koszt domowych porad lekarskich i wizyt fizjoterapeutycznych na pacjenta – oszacowanie w zależności od typu SMA 72
Tabela 71. Rehabilitacja – średni roczny koszt opieki nad pacjentem finansowanej ze środków publicznych 72
Tabela 72. Sprzęt medyczny wspomagający osoby z SMA – wg raportu Fundacji SMA 72
Tabela 73. Wyroby medyczne dofinansowane przez NFZ uwzględnione w obliczeniach 73
Tabela 74. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne wyroby medyczne w zależności od typu SMA 74
Tabela 75. Roczny koszt dofinansowania wyrobów medycznych przez płatnika publicznego na pacjenta 74

Tabela 76. Roczne koszty bezpośrednie medyczne z perspektywy pacjenta według opinii ekspertów – dane z analizy ekonomicznej dla NUS [2] 74

Tabela 77. Roczne koszty bezpośrednie medyczne z perspektywy pacjenta według Fundacji SMA – dane z analizy problemu decyzyjnego dla NUS [3] 75

Tabela 78. Roczne koszty bezpośrednie medyczne z perspektywy świadczeniobiorcy 75

Tabela 79. Roczne koszty bezpośrednie niemedyczne ponoszone przez rodziców/opiekunów pacjentów z SMA w Polsce – dane z APD dla NUS [3] 76

Tabela 80. Roczne koszty bezpośrednie niemedyczne uwzględnione w obliczeniach 76

Tabela 81. Roczna liczba godzin utraty produktywności na pacjenta – dane z analizy ekonomicznej dla NUS 77

Tabela 82. Roczna liczba dni opieki nieformalnej w ciągu roku – dane z analizy ekonomicznej dla NUS 77

Tabela 83. Koszty pośrednie – roczny koszt utraty produktywności 77

Tabela 84. Koszty pośrednie – roczny koszt opieki nieformalnej 78

Tabela 85. Podsumowanie kosztów opieki standardowej [PLN] – model dla SMA typu 1 objawowego – analiza podstawowa 78

Tabela 86. Metodyka przypisania kosztów standardowej opieki do stanów zdrowia – model dla SMA przedobjawowego ... 79

Tabela 87. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości – populacja objawowa 79

Tabela 88. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości – populacja przedobjawowa ... 81

Tabela 89. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości – populacja z objawowym SMA typu 1 83

Tabela 90. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości – populacja przedobjawowa 84

Tabela 91. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych – objawowe SMA typu 1 85

Tabela 92. Zestawienie kosztów – objawowe SMA typu 1 – perspektywa NFZ 85

Tabela 93. Zestawienie kosztów – objawowe SMA typu 1 – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 86

Tabela 94. Zestawienie kosztów – objawowe SMA typu 1 – dodatkowo perspektywa społeczna 86

Tabela 95. Wyniki analizy ekonomicznej – objawowe SMA typu 1 – perspektywa NFZ 86

Tabela 96. Wyniki analizy ekonomicznej – objawowe SMA typu 1 – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 87

Tabela 97. Wyniki analizy ekonomicznej – objawowe SMA typu 1 – perspektywa społeczna 88

Tabela 98. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ 90

Tabela 99. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ 93

Tabela 100. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 95

Tabela 101. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 98

Tabela 102. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ 101

Tabela 103. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ 103

Tabela 104.Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 105

Tabela 105. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 107

Tabela 106. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych – SMA przedobjawowe 110

Tabela 107. Zestawienie kosztów – SMA przedobjawowe – perspektywa NFZ 110

Tabela 108. Zestawienie kosztów – SMA przedobjawowe – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 111

Tabela 109. Zestawienie kosztów – SMA przedobjawowe – dodatkowa perspektywa społeczna 112

Tabela 110. Wyniki analizy ekonomicznej – SMA przedobjawowe – perspektywa NFZ 112

Tabela 111. Wyniki analizy ekonomicznej – SMA przedobjawowe – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 113

Tabela 112. Wyniki analizy ekonomicznej – SMA przedobjawowe – perspektywa społeczna 114

Tabela 113. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ 116

Tabela 114. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ 118

Tabela 115. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 121

Tabela 116. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 123

Tabela 117. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ 126

Tabela 118. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ 128

Tabela 119. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 130

Tabela 120. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 132

Tabela 121. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w medycznych bazach danych 139

Tabela 122. Kryteria włączenia/wyłączenia prac do przeglądu analiz ekonomicznych 140

Tabela 123. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu 141

Tabela 124. Kryteria włączenia/wyłączenia prac do przeglądu systematycznego użyteczności 142

Tabela 125. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia w bazie *Medline* przez *PubMed* 143

Tabela 126. Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji *Lloyd 2019* [54] 144

Tabela 127. Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji *Thompson 2017* [82] – badanie europejskie 145

Tabela 128. Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji *Thompson 2017* [82] – CHERISH 145

Tabela 129. Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji *Belter 2020* [8] (HUI3) 145

Tabela 130. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w raporcie US ICER 146

Tabela 131. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w raporcie US ICER – populacja ogólna USA 146

Tabela 132. Liczba żywych urodzeń w Polsce w 2022 z podziałem na płeć noworodków [40] 147

Tabela 133. Tablice trwania życia dla populacji Polski w roku 2022 (populacja ogólna) 147

Tabela 134. Masa ciała dzieci w wieku 0-36 miesiąca (*Kułaga 2015* [52]) 148

Tabela 135. Masa ciała dzieci w wieku 3-10 lat (*Kułaga 2015* [52]) 149

Tabela 136. Rozkład płci wśród pacjentów stosujących RYS w programie lekowym (rok 2022) [80] 149

Tabela 137. Kalkulacja średniej masy ciała w zależności od wieku oraz kosztów rysdyplamu 149

Tabela 138. Badania przy kwalifikacji do programu lekowego B.102.FM 151

Tabela 139. Wyceny punktowe przyjęte w analizie 152

Tabela 140. Wartości wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2018-11.2023 roku w Polsce 152

5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne 140

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dla stanów zdrowia 143

Rysunek 1. Schemat modelu Markowa – populacja pacjentów z objawowym SMA 17

Rysunek 2. Schemat modelu Markowa – populacja pacjentów z przedobjawowym SMA 1 21

Rysunek 3. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ 101

Rysunek 4. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ 102

Rysunek 5. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ 102

Rysunek 6. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ 102

Rysunek 7. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ 103

Rysunek 8. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ 103

Rysunek 9. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ 104

Rysunek 10. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ 104

Rysunek 11. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 105

Rysunek 12. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 106

Rysunek 13. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 106

Rysunek 14. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 107

Rysunek 15. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 108

Rysunek 16. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 108

Rysunek 17. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 109

Rysunek 18. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 109

Rysunek 19. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ 126

Rysunek 20. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ 127

Rysunek 21. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ 127

Rysunek 22. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ 127

Rysunek 23. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ 128

Rysunek 24. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ 128

Rysunek 25. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ 129

Rysunek 26. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ 129

Rysunek 27. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 130

Rysunek 28. Scatter plot: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 130

Rysunek 29. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 131

Rysunek 30. Krzywa akceptowalności: ON-A vs NUS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 131

Rysunek 31. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 132

Rysunek 32. Scatter plot: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 132

Rysunek 33. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant z uwzględnieniem RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 133

Rysunek 34. Krzywa akceptowalności: ON-A vs RYS wariant bez uwzględnienia RSS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) 133