

Uzupełnienie do raportu HTA dla
produktu leczniczego Zolgensma[®]
(onasemnogen abeparwówek)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na rdzeniowy zanik
mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”
w odpowiedzi na uwagi AOTMiT
zawarte w piśmie
OT.423.1.38.2024.2.BT

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

Kraków, lipiec 2024

UWAGI ZAWARTE W PIŚMIE OT.423.1.38.2024.2.BT I ODPOWIEDZI INSTYTUTU ARCANA (INAR)

Ad. 1.

UWAGA AOTMiT:

1. W analizach klinicznej oraz ekonomicznej nie przedstawiono porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. (§ 4 oraz § 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Analizę skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w porównaniach z nusinersenem oraz rysdyplamem oparto o proste zestawienie wyników z badań jednoramiennych. Podejście to wnioskodawca argumentuje ograniczeniami zidentyfikowanymi w analizie heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej odnalezionych badań. W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu przeglądów systematycznych wnioskodawca przedstawia wyniki szeregu publikacji, w których zostały przeprowadzone porównania pośrednie bez lub z dopasowaniem populacji.

Spośród odnalezionych przeglądów systematycznych porównania pośrednie przedstawiono również w: Ribero 2022, Bischof 2021, Bartoli 2020 oraz Dabbous 2019. Mając na uwadze powyższe odstępnie od porównania pośredniego w analizie klinicznej wnioskodawcy w opinii Agencji wydaje się nie być zasadnym.

Model ekonomiczny oparto o wyniki z szeregu jednoramiennych porównanych naiwnie, bez dopasowania charakterystyk populacji. W związku z powyższym model ekonomiczny nie zawiera porównania między ocenianą interwencją a komparatorami, a jedynie wyniki w trzech potencjalnie heterogenicznych populacjach.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej w zakresie uwzględnionych porównań z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Opracowane analizy Wnioskodawcy w zakresie porównań z refundowanymi technologiami opcjonalnymi zostały przygotowane **zgodnie z obowiązującymi w Polsce regulacjami prawnymi** dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań [6], Ustawa o refundacji [7]) **oraz ustalonymi** przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – **wytycznymi Oceny Technologii Medycznych** [1].

Dla wszystkich rozpatrywanych porównań (ON-A vs NUS oraz ON-A vs RYS w populacji pacjentów z przedobjawowym oraz objawowym SMA) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności. Do przeglądu włączono **wszystkie dostępne dane** z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla analizowanej populacji docelowej, mając na uwadze fakt, że przedłożone informacje muszą być **aktualne**:

- Zgodnie z aktualnym Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań (**§ 3 Rozporządzenia**): „Informacje zawarte w analizach muszą być **aktualne na dzień złożenia wniosku**, co najmniej w zakresie **skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.**” [6]

A zatem, autorzy analiz Wnioskodawcy przed podjęciem decyzji o wyborze przyjętej techniki analitycznej w zakresie rozpatrywanych porównań mieli na uwadze, zarówno **wyściową dostępność opublikowanych danych**, jak i ich **aktualność**.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych w ramach analizy klinicznej (AKL)

Aktualne regulacje prawne nakładają obowiązek identyfikacji oraz uwzględnienia w AKL opublikowanych przeglądów systematycznych:

- Zgodnie z **§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia** analiza kliniczna (AKL) powinna zawierać **opublikowane przeglądy systematyczne**.
- Zgodnie z **wytycznymi AOTMiT należy** przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. **Najwyższy poziom wiarygodności** zajmują opublikowane przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, **pod warunkiem, że są one aktualne** i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

W pierwszej kolejności przeprowadzono zatem przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Łącznie zidentyfikowano kilkanaście opublikowanych przeglądów systematycznych, z czego w czterech z nich (*Ribero 2022* [13], *Bischof 2021* [8, 12], *Bartoli 2020* [11], *Dabbous 2019* [9, 10]) przedstawiono m.in. wyniki skorygowanego porównania pośredniego (MAIC) w ramach analizowanego problemu decyzyjnego tj. porównującego ON-A względem NUS (*Bischof 2021*, *Bartoli 2020*, *Dabbous 2019*) lub RYS (*Ribero 2022*) w populacji pacjentów z **klinicznym rozpoznaniem objawowego SMA1**.

[REDACTED]

Tabela 1. Dane wyjściowe uwzględnione w zidentyfikowanych przeglądach/analizach pośrednich MAIC (Ribero 2022, Bischof 2021, Bartoli 2020 oraz Dabbous 2019, ██████████) w porównaniu do danych uwzględnionych w AKL Wnioskodawcy (INAR 2024)

Parametr	Charakterystyka					
	Ribero 2022 [13]	Bischof 2021 [8, 12]	Bartoli 2020 [11]	Dabbous 2019 [9, 10]	██████████	INAR 2024
Populacja	Dorośli oraz dzieci z SMA typu 1-3	Pacjenci z SMA typu 1 oraz z dwiema kopiami genu SMN2	Pacjenci z objawowym SMA o wczesnym początku (typ 1)	Populacji pacjentów z SMA typu 1.	██████████	Populacja pacjentów przedobjawowym i objawowym SMA [^]
Data wyszukiwania	do 01 marca 2021 r.	do 3 marca 2020 r.	brak danych (nie później niż do 2020 r.) ^{^^}	brak danych (nie później niż do 2019 r.) ^{^^}	██████████	do 18 grudnia 2023 r.
Włączone badania w ramach analiz MAIC ¹ lub w zestawieniu danych ² [liczba pacjentów]	<u>Objawowy SMA:</u> ON-A: STR1VE-US [N=22] RYS: FIREFISH [N=58]	<u>Objawowy SMA:</u> ON-A: START [N=12], STR1VE-US [N=22] NUS: ENDEAR + SHINE [N=80]	<u>Objawowy SMA:</u> ON-A: przedłużona faza START – LT-001 [N=10] NUS: CS3A* oraz ENDEAR [N=17]	<u>Objawowy SMA:</u> ON-A: START [N=80] NUS: ENDEAR [N=12]	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	<u>Objawowy SMA:</u> ON-A: START [N=12], STR1VE-US [N=22], STR1VE EU [N=33] + LT-001 [N=10] NUS: ENDEAR + SHINE [N=80] RYS: FIREFISH [N=58] <u>Przedobjawowy SMA:</u> ON-A: SPR1NT [N=29], LT-002 [N=25] NUS: NURTURE [N=25] RYS: RAINBOWISH [N=26]

¹ Skorygowanych analiz pośrednich w ramach rozpatrywanych porównań uwzględniających ocenianą interwencję (np. MAIC) w przypadku opracowań: Ribero 2022, Bischof 2021, Bartoli 2020 oraz Dabbous 2019;

² Zestawieniu danych (*naïve comparison*) w ramach rozpatrywanych porównań w przypadku analizy klinicznej Wnioskodawcy (INAR 2024)

[^]5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku.

*Należy podkreślić, że badanie to zostało wykluczone z niniejszej analizy klinicznej ze względu na schemat dawkowania NUS niezgodny z charakterystyką produktu leczniczego: NUS podawany w dniach innych niż wskazane w ChPL Spinraza (ChPL: w dniach 0, 14, 28, 63; badanie CS3A: w dniach 1, 15, 85, 253);

^{^^}Mając na uwadze rok publikacji badania

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że zidentyfikowane przeglądy systematyczne oraz przedstawione w nich porównania pośrednie MAIC nie zawierają wszystkich dostępnych na dzień złożenia wniosku danych (w ramach analizowanych w niniejszym przeglądzie porównań: ON-A vs NUS oraz ON-A vs RYS) tj. **nie spełniają kryterium aktualności danych**.

Mając na uwadze rok ich publikacji (2019-2022) nie zawierają wyników dla: wszystkich zidentyfikowanych badań (np. dla ON-A brak badania STR1VE-EU), finalnej liczby pacjentów biorących w nich udział (np. dla RAINBOWFISH), analiz końcowych (*final analysis*) i/lub najdłuższych dostępnych okresów obserwacji (np. publikacji pełnotekstowej Crawford 2023 z badania NURTURE).

Brak aktualności opisywanych w AKL Wnioskodawcy przeglądów systematycznych, w których przedstawiono analizy pośrednie MAIC wskazują w piśmie również analitycy Agencji. [REDACTED]

Natomiast w ramach AKL Wnioskodawcy uwzględniono wyniki badania RAINBOWFISH dla najbardziej aktualnej analizy z datą odcięcia danych (*cut-off*) na 20.02.2023 r., w której uwzględniono wyniki dla finalnej liczby pacjentów (N=26).

A zatem, analiza efektywności klinicznej (AKL) nie mogła zostać oparta jedynie o wskazane wyniki skorygowanych analiz pośrednich MAIC, ponieważ nie zawiera aktualnych danych (na dzień złożenia wniosku). Jest jednak istotnym źródłem danych dodatkowych.

Ponadto, analitycy Agencji wskazują, że **odstąpienie od porównania pośredniego** w analizie klinicznej wnioskodawcy w opinii Agencji wydaje się **nie być zasadnym**.

Należy jednak zauważyć, że w wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania dla ocenianej interwencji zidentyfikowano wyłącznie **badania jednoramienne** (SPR1NT, START, STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP oraz przedłużenia w badaniach LT-001, LT-002), w których wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia przyjmowali jednorazowo ON-A. Podobnie większość badań dla rozpatrywanych komparatorów (*NURTURE, SHINE, FIREFISH, RAINBOWFISH*) to również **próby jednoramienne, bez aktywnych grup kontrolnych** (wyjątek stanowi 1 badanie RCT dla NUS: ENDEAR).

A zatem, nie odnaleziono badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (ON-A) z wybranymi komparatorami (nusinersenem oraz rysdyplamem). Nie odnaleziono również badań umożliwiających przeprowadzenie analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną (brak grupy kontrolnej w badaniach dla ON-A).

Wytyczne oceny technologii medycznych (rozdział 3.2.3, wytyczne AOTMiT [1]) wskazują, że: „W przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. **W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego należy przeprowadzić analizę jakościową wyników.** (..)

Ponadto: „W przypadku **braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramie referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) można rozważyć** wykorzystanie innych metod, takich jak:

- *proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison);*
- *porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls);*
- *porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching--adjusted indirect comparison).*

Przed przystąpieniem do wykonania obliczeń należy uzasadnić kryteria doboru konkretnej metody analitycznej. Ostateczny wybór metody analitycznej powinien być uzależniony od typu dostępnych danych.”

Odnalezione dane wejściowe to badania jednoramienne, które uniemożliwiają przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej (metodą Buchera). W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego **należy** (zgodnie z wytycznymi AOTMiT) **przeprowadzić analizę jakościową wyników** – co zostało przedstawione w analizach Wnioskodawcy.

Ponadto, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) można rozważyć wykorzystanie innych metod np. MAIC, przy czym ostateczny wybór metody analitycznej powinien być **uzależniony od typu dostępnych danych**.

Wskazywana przez wytyczne AOTMiT skorygowana analiza pośrednia MAIC jest metodą porównania pośredniego, której celem jest zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. W przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań, **metoda MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych pacjentów (IPD) przynajmniej jednej interwencji**.

Autorzy analiz Wnioskodawcy zidentyfikowali pomiędzy badaniami szereg heterogeniczności, a tym samym wykorzystanie metody MAIC jest jak najbardziej zasadne, przy czym jak wskazują wytyczne AOTMiT: „*Ostateczny wybór metody analitycznej powinien być uzależniony od typu dostępnych danych.*” Autorzy AKL **nie posiadali dostępu do danych indywidualnych pacjentów (IPD)** dla ocenianej interwencji, a tym samym nie mogli przeprowadzić skorygowanej analizy pośredniej MAIC *de novo*.

Dostępne dowody kliniczne umożliwiają zatem przeprowadzenie porównania o charakterze jakościowym tj. prostego zestawienia badań bez dostosowania (*naïve comparison*) dla ON-A i NUS oraz ON-A i RYS w docelowej populacji chorych (takie porównanie jest również nazywane porównaniem pośrednim bez dostosowania, w formie zestawienia tabelarycznych wyników badań).

Warto w tym miejscu podkreślić, że produkt leczniczy Zolgensma® w dn. 19.06.2015 r. został uznany za lek sierocy we wnioskowanym wskazaniu (SMA u pacjentów objawowych oraz przedobjawowych), a włączone do raportu badania stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu w Stanach Zjednoczonych oraz na terenie Unii Europejskiej. A zatem, ze względu na ultraradki charakter choroby (SMA) do analizy głównej włączono dowody niższej wiarygodności tj. badania eksperymentalne jednoramienne. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT: „*W przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne*”. **Do przeglądu włączono zatem dane z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla analizowanej populacji docelowej.**

Mając na uwadze zastrzeżenie ze strony Agencji w kontekście wybranej techniki analitycznej, po otrzymaniu niniejszego pisma dot. MW autorzy analiz Wnioskodawcy, kontaktowali się ponownie ze Zleceniodawcą celem uzyskania dostępu do najbardziej aktualnych analiz MAIC, które mogłyby stanowić podstawę analizy klinicznej oraz ekonomicznej. [REDACTED]

Wybór techniki analitycznej analizy ekonomicznej uzależniony jest od wyników zidentyfikowanych dowodów naukowych. Przyjęta w analizie ekonomicznej technika jest **spójna** z założeniami analizy klinicznej i dotyczy kompleksowego ujęcia całego spektrum dowodów naukowych.

W związku z uwagą Agencji w załączniku niniejszego pisma (**Tabela 11**) przedstawiono wyniki dodatkowego wariantu analizy uwzględniającego **dane z analizy MAIC bazującej jedynie na wynikach z badań STR1VE-US oraz START (analiza nieaktualna pod kątem danych klinicznych)** z perspektywy NFZ dla populacji objawowej. Należy podkreślić, że kierunek uzyskanych wyników jest spójny z wynikami stanowiącymi podstawę analizy ekonomicznej.

Ad. 2.

UWAGA AOTMiT:

2. *Nie przedstawiono kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku CUR (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).*

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku CUR.

Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku CUR, znajduje się w analizie ekonomicznej (AE, rozdział 1.6.4, str. 90-100, ostatnia kolumna w tabelach 98-101). Ponadto, w AE w rozdziale 1.3.5. wskazano, że: „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”.

Zgodnie z uwagą Agencji w załączniku niniejszego pisma przedstawiono zaktualizowaną kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku CUR (Załącznik 1.1).

UWAGA AOTMiT:

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.

ODPOWIEDŹ INAR:

Na prośbę Agencji w załączniku 1.1 przedstawiono wyniki uwzględniające aktualne Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.

Analizę ekonomiczną (AE) oraz analizę wpływu na budżet (AWB) zaktualizowano o nowe Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień [2] oraz aktualnych komunikatów DGL [3, 5].

Do niniejszego pisma załączono zaktualizowaną wersję modelu ekonomicznego (plik Excel) analizy ekonomicznej oraz AWB (plik Excel).

ZAŁĄCZNIKI

1.1. Zaktualizowane wyniki AE i AWB

Na prośbę Agencji analizę ekonomiczną oraz analizę wpływu na budżet zaktualizowano o aktualne Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2] oraz aktualnych komunikatów DGL [3, 5].

Na potrzeby aktualizacji wykorzystano następujące źródła danych:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. [2],
- Aktualności Centrali: Raport refundacyjny za 2023 rok: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8623.html> [3]
- Uchwałę Nr 5/2024/IV: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-52024iv,6655.html> [4]
- Zarządzenie NR 49/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 maja 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. [5]

Parametr	Źródło danych		Komentarz
	Przedstawione pierwotnie analizy	Aktualizacja analizy	
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r.	Analizy nie wymagają aktualizacji w tym zakresie, koszty nie uległy zmianie
Rzeczywisty koszt nusinersenu i rysdyplamu za mg	Raport refundacyjny za 2022 rok (dotyczy kwoty refundacji), Uchwała Nr 24/2023/IV (dotyczy liczby wykorzystanych mg)	Raport refundacyjny za 2023 rok (dotyczy kwoty refundacji), Uchwała nr 5/2024/IV (dotyczy liczby wykorzystanych mg)	Wartości zaktualizowano w modelach (szczegóły przedstawiono w Tabeli 2).
Koszt kwalifikacji do programu, koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego	Zarządzenie Nr 175/2023/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 49/2024/DGL	Koszt nie uległ zmianie. Brak wpływu na wyniki analiz.
Koszt podania ON-A	Zarządzenie Nr 175/2023/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 49/2024/DGL	Koszt nie uległ zmianie. Brak wpływu na wyniki analiz.
Koszt podania NUS	Zarządzenie Nr 175/2023/DGL, Uchwała Nr 24/2023/IV (1 011,63 PLN)	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 49/2024/DGL, Uchwała nr 5/2024/IV (1 002,05 PLN)	Wartości zaktualizowano w modelach.

W tabeli poniżej przedstawiono aktualne dane na podstawie, których dokonano kalkulacji rzeczywistego kosztu za mg nusinersenu i rysdyplamu.

Tabela 2. Rzeczywisty koszt NUS, RYS [3, 4] – szczegółowe dane

Substancja	Kwota refundacji za 2023 [PLN] [3]	Liczba wykorzystanych mg [4]	Rzeczywisty koszt za mg [PLN] - update po MW	Koszt za mg [PLN] pierwotna analiza]
Nusinersen (Spinraza®)	225 546 131,81	26 533,00	8 500,59	17 123,78
Rysdyplam (Evrysdi®)	93 685 454,50	322 996,80	290,05	241,63

Wyniki analizy ekonomicznej – populacja objawowa

➤ Perspektywa NFZ

W tabelach poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki AE z perspektywy NFZ.

ON-A vs NUS:

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

Tabela 3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ

Wariant analizy	Onasemnogen abeparowek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparowek	Nusinersen	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa	██████	10,55	3 527 356	3,89	██████	6,65	██████	██████	██████	905 883	██████
Brak dyskontowania	██████	28,96	7 085 674	8,06	██████	20,90	██████	██████	██████	879 410	██████
Horyzont czasowy: 10 lat	██████	3,12	2 283 073	1,58	██████	1,54	██████	██████	██████	1 440 437	██████
Horyzont czasowy: 20 lat	██████	5,69	3 051 372	2,71	██████	2,98	██████	██████	██████	1 127 614	██████
Brak danych długoterminowych	██████	9,11	3 527 356	3,89	██████	5,22	██████	██████	██████	905 883	██████
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log- normalna:	██████	10,55	3 530 880	3,89	██████	6,65	██████	██████	██████	906 788	██████
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log- normalna:	██████	10,55	3 602 074	3,89	██████	6,65	██████	██████	██████	925 072	██████
OS w stanie D: PNCr	██████	10,51	3 529 084	3,89	██████	6,61	██████	██████	██████	906 430	██████
OS w stanie D: ENDEAR	██████	10,54	3 537 716	3,89	██████	6,65	██████	██████	██████	908 519	██████
OS w stanie C: Zerres 1997	██████	8,00	3 270 307	3,28	██████	4,71	██████	██████	██████	996 459	██████
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej	██████	10,50	3 524 969	3,89	██████	6,61	██████	██████	██████	906 895	██████
Brak przerwania leczenia	██████	10,55	4 678 621	6,57	██████	3,98	██████	██████	██████	711 985	██████

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Nusinersen		
Przerwanie leczenia w stanie B	██████	10,55	3 507 814	3,81	██████	6,74	██████	██████	██████	921 168	██████	
Użyteczności: CHERISH	██████	14,27	3 527 356	7,88	██████	6,39	██████	██████	██████	447 498	██████	
Użyteczności: Belter 2020	██████	4,37	3 527 356	1,40	██████	2,97	██████	██████	██████	2 510 771	██████	
Użyteczności: Lloyd 2019	██████	0,43	3 527 356	-1,21	██████	1,65	██████	██████	██████	-2 908 351	██████	
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	██████	7,82	3 527 356	1,56	██████	6,26	██████	██████	██████	2 261 459	██████	
Koszty standardowej opieki: minimum	██████	10,55	3 323 219	3,89	██████	6,65	██████	██████	██████	853 457	██████	
Koszty standardowej opieki: maksimum	██████	10,55	3 731 494	3,89	██████	6,65	██████	██████	██████	958 309	██████	
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	██████	10,55	3 527 356	3,89	██████	6,65	██████	██████	██████	905 883	██████	
Wariant bez uwzględnienia RSS												
Analiza podstawowa	10 571 416	10,55	3 527 356	3,89	7 044 059	6,65	1 058 723	██████	██████	1 002 297	905 883	██████
Brak dyskontowania	13 824 893	28,96	7 085 674	8,06	6 739 219	20,90	322 437	██████	██████	477 409	879 410	██████
Horyzont czasowy: 10 lat	9 788 034	3,12	2 283 073	1,58	7 504 961	1,54	4 888 969	██████	██████	3 137 124	1 440 437	██████
Horyzont czasowy: 20 lat	10 141 784	5,69	3 051 372	2,71	7 090 412	2,98	2 378 456	██████	██████	1 783 283	1 127 614	██████
Brak danych długoterminowych	10 466 705	9,11	3 527 356	3,89	6 939 349	5,22	1 330 000	██████	██████	1 148 750	905 883	██████
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log- normalna:	10 570 939	10,55	3 530 880	3,89	7 040 059	6,65	1 058 122	██████	██████	1 002 252	906 788	██████
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log- normalna:	10 586 275	10,55	3 602 074	3,89	6 984 201	6,65	1 049 726	██████	██████	1 003 706	925 072	██████
OS w stanie D: PNCR	10 648 501	10,51	3 529 084	3,89	7 119 418	6,61	1 076 725	██████	██████	1 013 613	906 430	██████
OS w stanie D: ENDEAR	10 664 622	10,54	3 537 716	3,89	7 126 906	6,65	1 071 948	██████	██████	1 011 584	908 519	██████
OS w stanie C: Zerres 1997	10 320 851	8,00	3 270 307	3,28	7 050 544	4,71	1 495 918	██████	██████	1 290 894	996 459	██████
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej	10 567 769	10,50	3 524 969	3,89	7 042 800	6,61	1 064 964	██████	██████	1 006 451	906 895	██████
Brak przerwania leczenia	10 571 416	10,55	4 678 621	6,57	5 892 794	3,98	1 482 110	██████	██████	1 002 297	711 985	██████

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Nusinersen	
Przerwanie leczenia w stanie B	10 571 416	10,55	3 507 814	3,81	7 063 601	6,74	1 048 140	█	1 002 297	921 168	█
Użyteczności: CHERISH	10 571 416	14,27	3 527 356	7,88	7 044 059	6,39	1 103 168	█	740 933	447 498	█
Użyteczności: Belter 2020	10 571 416	4,37	3 527 356	1,40	7 044 059	2,97	2 374 270	█	2 418 136	2 510 771	█
Użyteczności: Lloyd 2019	10 571 416	0,43	3 527 356	-1,21	7 044 059	1,65	4 278 453	█	24 382 482	-2 908 351	█
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	10 571 416	7,82	3 527 356	1,56	7 044 059	6,26	1 124 528	█	1 351 189	2 261 459	█
Koszty standardowej opieki: minimum	10 339 594	10,55	3 323 219	3,89	7 016 375	6,65	1 054 562	█	980 318	853 457	█
Koszty standardowej opieki: maksimum	10 803 237	10,55	3 731 494	3,89	7 071 743	6,65	1 062 884	█	1 024 277	958 309	█
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	10 561 291	10,55	3 527 356	3,89	7 033 934	6,65	1 057 201	█	1 001 337	905 883	█

*cena progowa w analizie kosztów-użyteczności oparta na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku (Zolgensma®), przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe

W przeprowadzonej analizie wrażliwości onasemnogen abeparwówek pozostaje terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu z nusinersenem we wszystkich scenariuszach uwzględniających instrument dzielenia ryzyka. Przyjmując brak dyskontowania ON-A jest terapią kosztowo-efektywną w porównaniu do NUS.

W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka onasemnogen abeparwówek również pozostaje terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu z nusinersenem we wszystkich scenariuszach.

ON-A vs RYS:

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

Tabela 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Rysdyplom		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Rysdyplom	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa	██████	10,55	3 351 982	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	1 033 508	██████
Brak dyskontowania	██████	28,96	7 197 698	6,19	██████	22,76	██████	██████	██████	1 161 980	██████
Horyzont czasowy: 10 lat	██████	3,12	2 003 509	1,55	██████	1,57	██████	██████	██████	1 289 800	██████
Horyzont czasowy: 20 lat	██████	5,69	2 806 891	2,40	██████	3,29	██████	██████	██████	1 171 572	██████
Brak danych długoterminowych	██████	9,11	3 351 982	3,24	██████	5,87	██████	██████	██████	1 033 508	██████
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log-normalna:	██████	10,55	3 351 986	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	1 033 510	██████
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log-normalna:	██████	10,55	3 394 118	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	1 046 500	██████
OS w stanie D: PNCr	██████	10,51	3 544 715	3,28	██████	7,22	██████	██████	██████	1 080 218	██████
OS w stanie D: ENDEAR	██████	10,54	3 573 634	3,30	██████	7,24	██████	██████	██████	1 083 631	██████
OS w stanie C: Zerres 1997	██████	8,00	3 020 205	2,73	██████	5,26	██████	██████	██████	1 105 783	██████
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej	██████	10,50	3 348 870	3,24	██████	7,26	██████	██████	██████	1 034 409	██████
Brak przerywania leczenia	██████	10,55	4 781 257	5,36	██████	5,19	██████	██████	██████	892 626	██████
Przerwanie leczenia w stanie B	██████	10,55	3 351 982	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	1 033 508	██████
Użyteczności: CHERISH	██████	14,27	3 351 982	6,36	██████	7,91	██████	██████	██████	526 955	██████
Użyteczności: Belter 2020	██████	4,37	3 351 982	1,28	██████	3,09	██████	██████	██████	2 618 669	██████
Użyteczności: Lloyd 2019	██████	0,43	3 351 982	-0,96	██████	1,39	██████	██████	██████	-3 497 046	██████
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	██████	7,82	3 351 982	1,48	██████	6,35	██████	██████	██████	2 271 631	██████
Koszty standardowej opieki: minimum	██████	10,55	3 193 459	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	984 631	██████
Koszty standardowej opieki: maksimum	██████	10,55	3 510 505	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	1 082 385	██████

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Rysdyplam	
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	██████	10,55	3 351 982	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	1 033 508	██████
Dawka RYS: minimum	██████	10,55	3 237 575	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	998 234	██████
Dawka RYS: maksimum	██████	10,55	3 442 467	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	1 061 407	██████
Wariant bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	10 571 416	10,55	3 351 982	3,24	7 219 433	7,30	988 438	██████	1 002 297	1 033 508	██████
Brak dyskontowania	13 824 893	28,96	7 197 698	6,19	6 627 194	22,76	291 128	██████	477 409	1 161 980	██████
Horyzont czasowy: 10 lat	9 788 034	3,12	2 003 509	1,55	7 784 525	1,57	4 968 684	██████	3 137 124	1 289 800	██████
Horyzont czasowy: 20 lat	10 141 784	5,69	2 806 891	2,40	7 334 894	3,29	2 228 563	██████	1 783 283	1 171 572	██████
Brak danych długoterminowych	10 466 705	9,11	3 351 982	3,24	7 114 723	5,87	1 212 444	██████	1 148 750	1 033 508	██████
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log- normalna:	10 570 939	10,55	3 351 986	3,24	7 218 953	7,30	988 372	██████	1 002 252	1 033 510	██████
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log- normalna:	10 586 275	10,55	3 394 118	3,24	7 192 158	7,30	984 704	██████	1 003 706	1 046 500	██████
OS w stanie D: PNCR	10 648 501	10,51	3 544 715	3,28	7 103 787	7,22	983 357	██████	1 013 613	1 080 218	██████
OS w stanie D: ENDEAR	10 664 622	10,54	3 573 634	3,30	7 090 988	7,24	978 788	██████	1 011 584	1 083 631	██████
OS w stanie C: Zerres 1997	10 320 851	8,00	3 020 205	2,73	7 300 647	5,26	1 386 944	██████	1 290 894	1 105 783	██████
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej	10 567 769	10,50	3 348 870	3,24	7 218 899	7,26	993 988	██████	1 006 451	1 034 409	██████
Brak przerwania leczenia	10 571 416	10,55	4 781 257	5,36	5 790 158	5,19	1 115 468	██████	1 002 297	892 626	██████
Przerwanie leczenia w stanie B	10 571 416	10,55	3 351 982	3,24	7 219 433	7,30	988 438	██████	1 002 297	1 033 508	██████
Użyteczności: CHERISH	10 571 416	14,27	3 351 982	6,36	7 219 433	7,91	913 084	██████	740 933	526 955	██████
Użyteczności: Belter 2020	10 571 416	4,37	3 351 982	1,28	7 219 433	3,09	2 335 111	██████	2 418 136	2 618 669	██████
Użyteczności: Lloyd 2019	10 571 416	0,43	3 351 982	-0,96	7 219 433	1,39	5 186 061	██████	24 382 482	-3 497 046	██████
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	10 571 416	7,82	3 351 982	1,48	7 219 433	6,35	1 137 241	██████	1 351 189	2 271 631	██████
Koszty standardowej opieki: minimum	10 339 594	10,55	3 193 459	3,24	7 146 135	7,30	978 402	██████	980 318	984 631	██████

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Rysdyplam	
Koszty standardowej opieki: maksimum	████████	10,55	3 510 505	3,24	████████	7,30	████████	████████	████████	1 082 385	████████
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	████████	10,55	3 351 982	3,24	████████	7,30	████████	████████	████████	1 033 508	████████
Dawka RYS: minimum	████████	10,55	3 237 575	3,24	████████	7,30	████████	████████	████████	998 234	████████
Dawka RYS: maksimum	████████	10,55	3 442 467	3,24	████████	7,30	████████	████████	████████	1 061 407	████████

*cena progowa w analizie kosztów-użyteczności oparta na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku (Zolgensma®), przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe

W przeprowadzonej analizie wrażliwości onasemnogen abeparwówek pozostaje terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu z rysdyplamem we wszystkich scenariuszach uwzględniających instrument dzielenia ryzyka. Przyjmując brak dyskontowania oraz brak przerywania leczenia, ON-A jest terapią kosztowo-efektywną w porównaniu do RYS.

W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka onasemnogen abeparwówek również pozostaje terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu z rysdyplamem we wszystkich scenariuszach.

➤ **Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)**

W tabelach poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki AE z perspektywy wspólnej (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 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Nusinersen	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa	██████	10,55	3 702 509	3,89	██████	6,65	██████	██████	██████	950 865	██████
Brak dyskontowania	██████	28,96	7 414 625	8,06	██████	20,90	██████	██████	██████	920 237	██████
Horyzont czasowy: 10 lat	██████	3,12	2 399 659	1,58	██████	1,54	██████	██████	██████	1 513 994	██████
Horyzont czasowy: 20 lat	██████	5,69	3 208 645	2,71	██████	2,98	██████	██████	██████	1 185 732	██████
Brak danych długoterminowych	██████	9,11	3 702 509	3,89	██████	5,22	██████	██████	██████	950 865	██████
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log-normalna:	██████	10,55	3 706 397	3,89	██████	6,65	██████	██████	██████	951 864	██████
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log-normalna:	██████	10,55	3 784 949	3,89	██████	6,65	██████	██████	██████	972 037	██████
OS w stanie D: PNCR	██████	10,51	3 704 353	3,89	██████	6,61	██████	██████	██████	951 447	██████
OS w stanie D: ENDEAR	██████	10,54	3 713 822	3,89	██████	6,65	██████	██████	██████	953 744	██████
OS w stanie C: Zerres 1997	██████	8,00	3 435 452	3,28	██████	4,71	██████	██████	██████	1 046 778	██████
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej	██████	10,50	3 700 029	3,89	██████	6,61	██████	██████	██████	951 934	██████
Brak przerwania leczenia	██████	10,55	4 885 227	6,57	██████	3,98	██████	██████	██████	743 426	██████
Przerwanie leczenia w stanie B	██████	10,55	3 682 815	3,81	██████	6,74	██████	██████	██████	967 124	██████
Użyteczności: CHERISH	██████	14,27	3 702 509	7,88	██████	6,39	██████	██████	██████	469 719	██████

Wariant analizy	Onasemnogen abeparawek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparawek	Nusinersen	
Użyteczności: Belter 2020		4,37	3 702 509	1,40		2,97				2 635 445	
Użyteczności: Lloyd 2019		0,43	3 702 509	-1,21		1,65				-3 052 767	
Wzrost użyteczności związany z leczeniem		7,82	3 702 509	1,56		6,26				2 373 753	
Koszty standardowej opieki: minimum		10,55	3 472 098	3,89		6,65				891 692	
Koszty standardowej opieki: maksimum		10,55	3 932 919	3,89		6,65				1 010 038	
Koszty standardowej opieki w stanie BRND		10,55	3 702 509	3,89		6,65				950 865	
Wariant bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	10 794 403	10,55	3 702 509	3,89	7 091 894	6,65	1 065 913		1 023 439	950 865	
Brak dyskontowania	14 514 515	28,96	7 414 625	8,06	7 099 890	20,90	339 693		501 223	920 237	
Horyzont czasowy: 10 lat	9 899 696	3,12	2 399 659	1,58	7 500 037	1,54	4 885 762		3 172 912	1 513 994	
Horyzont czasowy: 20 lat	10 302 785	5,69	3 208 645	2,71	7 094 140	2,98	2 379 706		1 811 592	1 185 732	
Brak danych długoterminowych	10 673 455	9,11	3 702 509	3,89	6 970 946	5,22	1 336 056		1 171 441	950 865	
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log- normalna:	10 793 877	10,55	3 706 397	3,89	7 087 480	6,65	1 065 249		1 023 389	951 864	
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log- normalna:	10 810 799	10,55	3 784 949	3,89	7 025 850	6,65	1 055 986		1 024 994	972 037	
OS w stanie D: PNCR	10 879 051	10,51	3 704 353	3,89	7 174 698	6,61	1 085 085		1 035 558	951 447	
OS w stanie D: ENDEAR	10 897 257	10,54	3 713 822	3,89	7 183 435	6,65	1 080 450		1 033 651	953 744	
OS w stanie C: Zerres 1997	10 507 475	8,00	3 435 452	3,28	7 072 024	4,71	1 500 475		1 314 236	1 046 778	
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej	10 790 228	10,50	3 700 029	3,89	7 090 199	6,61	1 072 131		1 027 637	951 934	
Brak przerwania leczenia	10 794 403	10,55	4 885 227	6,57	5 909 176	3,98	1 486 230		1 023 439	743 426	
Przerwanie leczenia w stanie B	10 794 403	10,55	3 682 815	3,81	7 111 589	6,74	1 055 260		1 023 439	967 124	
Użyteczności: CHERISH	10 794 403	14,27	3 702 509	7,88	7 091 894	6,39	1 110 660		756 562	469 719	

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Nusinersen	
Użyteczności: Belter 2020	10 794 403	4,37	3 702 509	1,40	7 091 894	2,97	2 390 394	█	2 469 143	2 635 445	█
Użyteczności: Lloyd 2019	10 794 403	0,43	3 702 509	-1,21	7 091 894	1,65	4 307 508	█	24 896 792	-3 052 767	█
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	10 794 403	7,82	3 702 509	1,56	7 091 894	6,26	1 132 164	█	1 379 691	2 373 753	█
Koszty standardowej opieki: minimum	10 529 134	10,55	3 472 098	3,89	7 057 035	6,65	1 060 673	█	998 288	891 692	█
Koszty standardowej opieki: maksimum	11 059 673	10,55	3 932 919	3,89	7 126 753	6,65	1 071 152	█	1 048 590	1 010 038	█
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	10 782 112	10,55	3 702 509	3,89	7 079 603	6,65	1 064 065	█	1 022 274	950 865	█

*cena progowa w analizie kosztów-użyteczności oparta na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku (Zolgensma®), przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe

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

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Rysdyplam	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa	█	10,55	3 496 173	3,24	█	7,30	█	█	█	1 077 966	█
Brak dyskontowania	█	28,96	7 457 793	6,19	█	22,76	█	█	█	1 203 969	█
Horyzont czasowy: 10 lat	█	3,12	2 105 021	1,55	█	1,57	█	█	█	1 355 150	█
Horyzont czasowy: 20 lat	█	5,69	2 937 149	2,40	█	3,29	█	█	█	1 225 941	█
Brak danych długoterminowych	█	9,11	3 496 173	3,24	█	5,87	█	█	█	1 077 966	█

Wariant analizy	Onasemnogen abeparawek		Rysdyplom		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparawek	Rysdyplom	
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log- normalna:	██████	10,55	3 496 177	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	1 077 968	██████
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log- normalna:	██████	10,55	3 542 663	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	1 092 300	██████
OS w stanie D: PNCR	██████	10,51	3 704 554	3,28	██████	7,22	██████	██████	██████	1 128 927	██████
OS w stanie D: ENDEAR	██████	10,54	3 734 327	3,30	██████	7,24	██████	██████	██████	1 132 358	██████
OS w stanie C: Zerres 1997	██████	8,00	3 155 898	2,73	██████	5,26	██████	██████	██████	1 155 464	██████
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej	██████	10,50	3 492 981	3,24	██████	7,26	██████	██████	██████	1 078 923	██████
Brak przerwania leczenia	██████	10,55	4 949 650	5,36	██████	5,19	██████	██████	██████	924 064	██████
Przerwanie leczenia w stanie B	██████	10,55	3 496 173	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	1 077 966	██████
Użyteczności: CHERISH	██████	14,27	3 496 173	6,36	██████	7,91	██████	██████	██████	549 622	██████
Użyteczności: Belter 2020	██████	4,37	3 496 173	1,28	██████	3,09	██████	██████	██████	2 731 315	██████
Użyteczności: Lloyd 2019	██████	0,43	3 496 173	-0,96	██████	1,39	██████	██████	██████	-3 647 477	██████
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	██████	7,82	3 496 173	1,48	██████	6,35	██████	██████	██████	2 369 348	██████
Koszty standardowej opieki: minimum	██████	10,55	3 316 021	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	1 022 421	██████
Koszty standardowej opieki: maksimum	██████	10,55	3 676 324	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	1 133 512	██████
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	██████	10,55	3 496 173	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	1 077 966	██████
Dawka RYS: minimum	██████	10,55	3 381 766	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	1 042 692	██████
Dawka RYS: maksimum	██████	10,55	3 586 657	3,24	██████	7,30	██████	██████	██████	1 105 865	██████
Wariant bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	10 794 403	10,55	3 496 173	3,24	7 298 230	7,30	999 226	██████	1 023 439	1 077 966	██████
Brak dyskontowania	14 514 515	28,96	7 457 793	6,19	7 056 722	22,76	309 997	██████	501 223	1 203 969	██████
Horyzont czasowy: 10 lat	9 899 696	3,12	2 105 021	1,55	7 794 675	1,57	4 975 163	██████	3 172 912	1 355 150	██████
Horyzont czasowy: 20 lat	10 302 785	5,69	2 937 149	2,40	7 365 636	3,29	2 237 904	██████	1 811 592	1 225 941	██████

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Rysdyplom		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Rysdyplom	
Brak danych długoterminowych	10 673 455	9,11	3 496 173	3,24	7 177 282	5,87	1 223 105	█	1 171 441	1 077 966	█
OS w stanie E wentylacja inwazyjna: krzywa log-normalna:	10 793 877	10,55	3 496 177	3,24	7 297 700	7,30	999 154	█	1 023 389	1 077 968	█
OS w stanie E wentylacja nieinwazyjna: krzywa log-normalna:	10 810 799	10,55	3 542 663	3,24	7 268 136	7,30	995 106	█	1 024 994	1 092 300	█
OS w stanie D: PNCR	10 879 051	10,51	3 704 554	3,28	7 174 498	7,22	993 146	█	1 035 558	1 128 927	█
OS w stanie D: ENDEAR	10 897 257	10,54	3 734 327	3,30	7 162 930	7,24	988 718	█	1 033 651	1 132 358	█
OS w stanie C: Zerres 1997	10 507 475	8,00	3 155 898	2,73	7 351 577	5,26	1 396 620	█	1 314 236	1 155 464	█
OS w stanie C: HR z krzywej log-normalnej	10 790 228	10,50	3 492 981	3,24	7 297 247	7,26	1 004 775	█	1 027 637	1 078 923	█
Brak przerwania leczenia	10 794 403	10,55	4 949 650	5,36	5 844 753	5,19	1 125 985	█	1 023 439	924 064	█
Przerwanie leczenia w stanie B	10 794 403	10,55	3 496 173	3,24	7 298 230	7,30	999 226	█	1 023 439	1 077 966	█
Użyteczności: CHERISH	10 794 403	14,27	3 496 173	6,36	7 298 230	7,91	923 049	█	756 562	549 622	█
Użyteczności: Belter 2020	10 794 403	4,37	3 496 173	1,28	7 298 230	3,09	2 360 597	█	2 469 143	2 731 315	█
Użyteczności: Lloyd 2019	10 794 403	0,43	3 496 173	-0,96	7 298 230	1,39	5 242 664	█	24 896 792	-3 647 477	█
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	10 794 403	7,82	3 496 173	1,48	7 298 230	6,35	1 149 653	█	1 379 691	2 369 348	█
Koszty standardowej opieki: minimum	10 529 134	10,55	3 316 021	3,24	7 213 113	7,30	987 573	█	998 288	1 022 421	█
Koszty standardowej opieki: maksimum	11 059 673	10,55	3 676 324	3,24	7 383 348	7,30	1 010 880	█	1 048 590	1 133 512	█
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	10 782 112	10,55	3 496 173	3,24	7 285 939	7,30	997 544	█	1 022 274	1 077 966	█
Dawka RYS: minimum	10 794 403	10,55	3 381 766	3,24	7 412 637	7,30	1 014 890	█	1 023 439	1 042 692	█
Dawka RYS: maksimum	10 794 403	10,55	3 586 657	3,24	7 207 746	7,30	986 838	█	1 023 439	1 105 865	█

*cena progowa w analizie kosztów-użyteczności oparta na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku (Zolgensma®), przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe

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

Wyniki analizy ekonomicznej – populacja przedobjawowa

➤ Perspektywa NFZ

W tabelach poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki AE z perspektywy NFZ.

ON-A vs NUS:

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

Tabela 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Nusinersen	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa	██████	25,84	7 468 437	25,60	██████	0,25	██████	██████	██████	291 764	██████
Brak dyskontowania	██████	70,84	27 245 245	70,06	██████	0,78	██████	██████	██████	388 864	██████
Horyzont czasowy: 10 lat	██████	8,31	3 190 255	8,24	██████	0,07	██████	██████	██████	387 233	██████
Horyzont czasowy: 20 lat	██████	14,21	4 934 797	14,09	██████	0,12	██████	██████	██████	350 259	██████
Populacja: 2 kopie genu SMN2	██████	25,39	7 555 886	24,75	██████	0,64	██████	██████	██████	305 275	██████
Populacja: 3 kopie genu SMN2	██████	26,14	7 411 842	26,15	██████	-0,01	██████	██████	██████	283 487	██████
Kamienie milowe: BSID	██████	24,67	7 468 437	25,60	██████	-0,93	██████	██████	██████	291 764	██████
OS w stanie HS2: Zerres 1997	██████	25,74	7 387 158	25,42	██████	0,32	██████	██████	██████	290 634	██████
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej	██████	25,84	7 467 148	25,59	██████	0,25	██████	██████	██████	291 757	██████
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma	██████	25,84	7 467 440	25,59	██████	0,25	██████	██████	██████	291 758	██████
Użyteczności: CHERISH	██████	25,67	7 468 437	25,34	██████	0,34	██████	██████	██████	294 769	██████
Użyteczności: Belter 2020	██████	24,56	7 468 437	23,40	██████	1,16	██████	██████	██████	319 159	██████
Użyteczności: Lloyd 2019	██████	22,34	7 468 437	19,62	██████	2,71	██████	██████	██████	380 584	██████
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	██████	25,88	7 468 437	25,66	██████	0,22	██████	██████	██████	291 022	██████

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Nusinersen	
Koszty standardowej opieki: minimum	████████	25,84	7 340 316	25,60	████████	0,25	████████	████████	████████	286 759	████████
Koszty standardowej opieki: maksimum	████████	25,84	7 596 559	25,60	████████	0,25	████████	████████	████████	296 769	████████
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	████████	25,84	7 114 719	25,60	████████	0,25	████████	████████	████████	277 946	████████
Dyskontynuacja NUS: 3%	████████	25,84	7 442 440	25,58	████████	0,26	████████	████████	████████	290 957	████████
Wariant bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	9 850 580	25,84	7 468 437	25,60	2 382 142	0,25	9 709 532	████████	381 172	291 764	████████
Brak dyskontowania	12 143 915	70,84	27 245 245	70,06	-15 101 330	0,78	-19 433 773	████████	171 426	388 864	████████
Horyzont czasowy: 10 lat	9 353 839	8,31	3 190 255	8,24	6 163 584	0,07	87 501 777	████████	1 125 743	387 233	████████
Horyzont czasowy: 20 lat	9 556 465	14,21	4 934 797	14,09	4 621 668	0,12	36 988 616	████████	672 330	350 259	████████
Populacja: 2 kopie genu SMN2	9 903 330	25,39	7 555 886	24,75	2 347 444	0,64	3 675 481	████████	390 052	305 275	████████
Populacja: 3 kopie genu SMN2	9 816 440	26,14	7 411 842	26,15	2 404 598	-0,01	-260 894 585	████████	375 590	283 487	████████
Kamienie milowe: BSID	9 987 093	24,67	7 468 437	25,60	2 518 656	-0,93	-2 711 373	████████	404 851	291 764	████████
OS w stanie HS2: Zerres 1997	9 838 356	25,74	7 387 158	25,42	2 451 198	0,32	7 672 625	████████	382 267	290 634	████████
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej	9 850 401	25,84	7 467 148	25,59	2 383 253	0,25	9 646 816	████████	381 196	291 757	████████
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma	9 850 442	25,84	7 467 440	25,59	2 383 002	0,25	9 660 869	████████	381 190	291 758	████████
Użyteczności: CHERISH	9 850 580	25,67	7 468 437	25,34	2 382 142	0,34	7 040 053	████████	383 665	294 769	████████
Użyteczności: Belter 2020	9 850 580	24,56	7 468 437	23,40	2 382 142	1,16	2 049 710	████████	401 041	319 159	████████
Użyteczności: Lloyd 2019	9 850 580	22,34	7 468 437	19,62	2 382 142	2,71	878 054	████████	441 006	380 584	████████
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	9 850 580	25,88	7 468 437	25,66	2 382 142	0,22	11 079 428	████████	380 658	291 022	████████
Koszty standardowej opieki: minimum	9 726 944	25,84	7 340 316	25,60	2 386 629	0,25	9 727 818	████████	376 388	286 759	████████
Koszty standardowej opieki: maksimum	9 974 215	25,84	7 596 559	25,60	2 377 656	0,25	9 691 246	████████	385 956	296 769	████████
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	9 448 957	25,84	7 114 719	25,60	2 334 237	0,25	9 514 273	████████	365 631	277 946	████████

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Nusinersen	
Dyskontynuacja NUS: 3%	9 850 580	25,84	7 442 440	25,58	2 408 139	0,26	9 133 117		381 172	290 957	

*cena progowa w analizie kosztów-użyteczności oparta na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku (Zolgensma®), przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe

W przeprowadzonej analizie wrażliwości onasemnogen abeparwówek pozostaje terapią dominującą w porównaniu z nusinersenem w 15 scenariuszach uwzględniających instrument dzielenia ryzyka. Jedynie w dwóch scenariuszach uzyskano zmianę kierunku wyników: w populacji ograniczonej do kohorty pacjentów z trzema kopiami genu SMN2, a także przyjmując skalę BSDI w ocenie kamieni milowych liczba QALY w ramieniu nusinersenu jest wyższa niż w ramieniu onasemnogenu abeparwówek, jednak Zolgensma® pozostaje terapią mniej kosztowną (koszt uzyskania 1 QALY w przypadku zastąpienia przez nusinersen onasemnogenu abeparwówek przekracza wartość progu opłacalności technologii medycznych w Polsce, co oznacza, że nusinersen nie jest terapią kosztowo-efektywną w odniesieniu do ON-A).

W wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka w 14 z 17 scenariuszy otrzymano kierunek wyników zbieżny z analizą podstawową, tj. ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną w porównaniu z nusinersenem.

ON-A vs RYS:

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

Tabela 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Rysdyplam	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa		25,84	11 210 253	20,07		5,78				558 692	
Brak dyskontowania		70,84	41 877 272	52,59		18,25				796 250	
Horyzont czasowy: 10 lat		8,31	3 990 486	6,66		1,65				599 206	
Horyzont czasowy: 20 lat		14,21	6 990 107	11,27		2,94				620 035	
Populacja: 2 kopie genu SMN2		25,39	11 497 374	16,98		8,41				677 216	

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Rysdyplom		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Rysdyplom	
Populacja: 3 kopie genu SMN2		26,14	11 024 436	22,06		4,07				499 668	
Kamienie milowe: BSID		24,67	11 210 253	20,07		4,60				558 692	
OS w stanie HS2: Zerres 1997		25,74	9 612 897	17,80		7,94				540 001	
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej		25,84	11 187 507	20,02		5,82				558 747	
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma		25,84	11 192 654	20,03		5,81				558 736	
Użyteczności: CHERISH		25,67	11 210 253	22,28		3,40				503 173	
Użyteczności: Belter 2020		24,56	11 210 253	14,59		9,97				768 125	
Użyteczności: Lloyd 2019		22,34	11 210 253	9,74		12,60				1 151 405	
Wzrost użyteczności związany z leczeniem		25,88	11 210 253	20,79		5,09				539 298	
Koszty standardowej opieki: minimum		25,84	10 986 045	20,07		5,78				547 518	
Koszty standardowej opieki: maksimum		25,84	11 434 462	20,07		5,78				569 866	
Koszty standardowej opieki w stanie BRND		25,84	11 032 714	20,07		5,78				549 844	
Dawka RYS: minimum		25,84	10 948 431	20,07		5,78				545 643	
Dawka RYS: maksimum		25,84	11 368 542	20,07		5,78				566 581	
Dyskontynuacja NUS: 3%		25,84	11 156 336	20,01		5,83				557 521	
Wariant bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	9 850 580	25,84	11 210 253	20,07	-1 359 674	5,78	-235 332		381 172	558 692	
Brak dyskontowania	12 143 915	70,84	41 877 272	52,59	-29 733 357	18,25	-1 629 438		171 426	796 250	
Horyzont czasowy: 10 lat	9 353 839	8,31	3 990 486	6,66	5 363 352	1,65	3 251 671		1 125 743	599 206	
Horyzont czasowy: 20 lat	9 556 465	14,21	6 990 107	11,27	2 566 358	2,94	872 842		672 330	620 035	
Populacja: 2 kopie genu SMN2	9 903 330	25,39	11 497 374	16,98	-1 594 043	8,41	-189 488		390 052	677 216	
Populacja: 3 kopie genu SMN2	9 816 440	26,14	11 024 436	22,06	-1 207 995	4,07	-296 618		375 590	499 668	

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Rysdyplam	
Kamienie milowe: BSID	9 987 093	24,67	11 210 253	20,07	-1 223 160	4,60	-265 707	██████████	404 851	558 692	██████████
OS w stanie HS2: Zerres 1997	9 838 356	25,74	9 612 897	17,80	225 460	7,94	28 413	██████████	382 267	540 001	██████████
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej	9 850 401	25,84	11 187 507	20,02	-1 337 106	5,82	-229 810	██████████	381 196	558 747	██████████
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma	9 850 442	25,84	11 192 654	20,03	-1 342 213	5,81	-231 051	██████████	381 190	558 736	██████████
Użyteczności: CHERISH	9 850 580	25,67	11 210 253	22,28	-1 359 674	3,40	-400 397	██████████	383 665	503 173	██████████
Użyteczności: Belter 2020	9 850 580	24,56	11 210 253	14,59	-1 359 674	9,97	-136 401	██████████	401 041	768 125	██████████
Użyteczności: Lloyd 2019	9 850 580	22,34	11 210 253	9,74	-1 359 674	12,60	-107 907	██████████	441 006	1 151 405	██████████
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	9 850 580	25,88	11 210 253	20,79	-1 359 674	5,09	-267 072	██████████	380 658	539 298	██████████
Koszty standardowej opieki: minimum	9 726 944	25,84	10 986 045	20,07	-1 259 100	5,78	-217 925	██████████	376 388	547 518	██████████
Koszty standardowej opieki: maksimum	9 974 215	25,84	11 434 462	20,07	-1 460 247	5,78	-252 739	██████████	385 956	569 866	██████████
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	9 448 957	25,84	11 032 714	20,07	-1 583 758	5,78	-274 117	██████████	365 631	549 844	██████████
Dawka RYS: minimum	9 850 580	25,84	10 948 431	20,07	-1 097 852	5,78	-190 016	██████████	381 172	545 643	██████████
Dawka RYS: maksimum	9 850 580	25,84	11 368 542	20,07	-1 517 963	5,78	-262 729	██████████	381 172	566 581	██████████
Dyskontynuacja NUS: 3%	9 850 580	25,84	11 156 336	20,01	-1 305 757	5,83	-223 886	██████████	381 172	557 521	██████████

*cena progowa w analizie kosztów-użyteczności oparta na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku (Zolgensma®), przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe

W przeprowadzonej analizie wrażliwości onasemnogen abeparwówek pozostaje terapią dominującą w porównaniu z rysdyplamem w 18 scenariuszach uwzględniających instrument dzielenia ryzyka. Jedynie w przypadku skrócenia horyzontu czasowego analizy do 10 lat ON-A jest terapią bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną.

W wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka w 17 z 19 scenariuszy otrzymano kierunek wyników zbieżny z analizą podstawową, tj. ON-A pozostaje terapią dominującą.

➤ Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

W tabelach poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki AE z perspektywy wspólnej (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 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Wariant analizy	Onasemnogen abeparawok		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparawok	Nusinersen	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa	██████	25,84	7 578 720	25,60	██████	0,25	██████	██████	██████	296 073	██████
Brak dyskontowania	██████	70,84	27 659 412	70,06	██████	0,78	██████	██████	██████	394 775	██████
Horyzont czasowy: 10 lat	██████	8,31	3 234 010	8,24	██████	0,07	██████	██████	██████	392 544	██████
Horyzont czasowy: 20 lat	██████	14,21	5 005 757	14,09	██████	0,12	██████	██████	██████	355 295	██████
Populacja: 2 kopie genu SMN2	██████	25,39	7 681 595	24,75	██████	0,64	██████	██████	██████	310 353	██████
Populacja: 3 kopie genu SMN2	██████	26,14	7 512 142	26,15	██████	-0,01	██████	██████	██████	287 323	██████
Kamienie milowe: BSID	██████	24,67	7 578 720	25,60	██████	-0,93	██████	██████	██████	296 073	██████
OS w stanie HS2: Zerres 1997	██████	25,74	7 494 475	25,42	██████	0,32	██████	██████	██████	294 856	██████
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej	██████	25,84	7 577 384	25,59	██████	0,25	██████	██████	██████	296 064	██████
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma	██████	25,84	7 577 686	25,59	██████	0,25	██████	██████	██████	296 066	██████
Użyteczności: CHERISH	██████	25,67	7 578 720	25,34	██████	0,34	██████	██████	██████	299 122	██████
Użyteczności: Belter 2020	██████	24,56	7 578 720	23,40	██████	1,16	██████	██████	██████	323 872	██████
Użyteczności: Lloyd 2019	██████	22,34	7 578 720	19,62	██████	2,71	██████	██████	██████	386 204	██████
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	██████	25,88	7 578 720	25,66	██████	0,22	██████	██████	██████	295 319	██████
Koszty standardowej opieki: minimum	██████	25,84	7 434 056	25,60	██████	0,25	██████	██████	██████	290 421	██████

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Nusinersen		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Nusinersen	
Koszty standardowej opieki: maksimum	████████	25,84	7 723 384	25,60	████████	0,25	████████	████████	████████	301 724	████████
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	████████	25,84	7 225 002	25,60	████████	0,25	████████	████████	████████	282 254	████████
Dyskontynuacja NUS: 3%	████████	25,84	7 553 097	25,58	████████	0,26	████████	████████	████████	295 283	████████
Wariant bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	9 956 189	25,84	7 578 720	25,60	2 377 469	0,25	9 690 482	████████	385 259	296 073	████████
Brak dyskontowania	12 543 003	70,84	27 659 412	70,06	-15 116 409	0,78	-19 453 177	████████	177 059	394 775	████████
Horyzont czasowy: 10 lat	9 395 786	8,31	3 234 010	8,24	6 161 776	0,07	87 476 119	████████	1 130 792	392 544	████████
Horyzont czasowy: 20 lat	9 624 389	14,21	5 005 757	14,09	4 618 632	0,12	36 964 322	████████	677 108	355 295	████████
Populacja: 2 kopie genu SMN2	10 017 197	25,39	7 681 595	24,75	2 335 602	0,64	3 656 939	████████	394 536	310 353	████████
Populacja: 3 kopie genu SMN2	9 916 706	26,14	7 512 142	26,15	2 404 564	-0,01	-260 890 882	████████	379 426	287 323	████████
Kamienie milowe: BSID	10 114 072	24,67	7 578 720	25,60	2 535 352	-0,93	-2 729 346	████████	409 998	296 073	████████
OS w stanie HS2: Zerres 1997	9 942 192	25,74	7 494 475	25,42	2 447 717	0,32	7 661 728	████████	386 302	294 856	████████
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej	9 955 985	25,84	7 577 384	25,59	2 378 601	0,25	9 627 985	████████	385 282	296 064	████████
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma	9 956 031	25,84	7 577 686	25,59	2 378 345	0,25	9 641 988	████████	385 276	296 066	████████
Użyteczności: CHERISH	9 956 189	25,67	7 578 720	25,34	2 377 469	0,34	7 026 241	████████	387 779	299 122	████████
Użyteczności: Belter 2020	9 956 189	24,56	7 578 720	23,40	2 377 469	1,16	2 045 688	████████	405 340	323 872	████████
Użyteczności: Lloyd 2019	9 956 189	22,34	7 578 720	19,62	2 377 469	2,71	876 332	████████	445 734	386 204	████████
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	9 956 189	25,88	7 578 720	25,66	2 377 469	0,22	11 057 691	████████	384 739	295 319	████████
Koszty standardowej opieki: minimum	9 816 712	25,84	7 434 056	25,60	2 382 656	0,25	9 711 626	████████	379 862	290 421	████████
Koszty standardowej opieki: maksimum	10 095 665	25,84	7 723 384	25,60	2 372 281	0,25	9 669 339	████████	390 656	301 724	████████
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	9 554 566	25,84	7 225 002	25,60	2 329 564	0,25	9 495 223	████████	369 718	282 254	████████
Dyskontynuacja NUS: 3%	9 956 189	25,84	7 553 097	25,58	2 403 091	0,26	9 113 973	████████	385 259	295 283	████████

*cena progowa w analizie kosztów-użyteczności oparta na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku (Zolgensma®), przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe

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 przedobojawowej z perspektywy wspólnej.

Tabela 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (SMA przedobojawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Rysdyplam	
Wariant z uwzględnieniem RSS											
Analiza podstawowa	██████	25,84	11 420 827	20,07	██████	5,78	██████	██████	██████	569 187	██████
Brak dyskontowania	██████	70,84	42 614 117	52,59	██████	18,25	██████	██████	██████	810 260	██████
Horyzont czasowy: 10 lat	██████	8,31	4 073 110	6,66	██████	1,65	██████	██████	██████	611 613	██████
Horyzont czasowy: 20 lat	██████	14,21	7 126 266	11,27	██████	2,94	██████	██████	██████	632 113	██████
Populacja: 2 kopie genu SMN2	██████	25,39	11 764 093	16,98	██████	8,41	██████	██████	██████	692 927	██████
Populacja: 3 kopie genu SMN2	██████	26,14	11 198 673	22,06	██████	4,07	██████	██████	██████	507 566	██████
Kamienie milowe: BSID	██████	24,67	11 420 827	20,07	██████	4,60	██████	██████	██████	569 187	██████
OS w stanie HS2: Zerres 1997	██████	25,74	9 785 365	17,80	██████	7,94	██████	██████	██████	549 689	██████
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej	██████	25,84	11 397 539	20,02	██████	5,82	██████	██████	██████	569 237	██████
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma	██████	25,84	11 402 809	20,03	██████	5,81	██████	██████	██████	569 226	██████
Użyteczności: CHERISH	██████	25,67	11 420 827	22,28	██████	3,40	██████	██████	██████	512 625	██████
Użyteczności: Belter 2020	██████	24,56	11 420 827	14,59	██████	9,97	██████	██████	██████	782 554	██████
Użyteczności: Lloyd 2019	██████	22,34	11 420 827	9,74	██████	12,60	██████	██████	██████	1 173 033	██████
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	██████	25,88	11 420 827	20,79	██████	5,09	██████	██████	██████	549 428	██████

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Rysdyplam	
Koszty standardowej opieki: minimum		25,84	11 165 032	20,07		5,78				556 438	
Koszty standardowej opieki: maksimum		25,84	11 676 621	20,07		5,78				581 935	
Koszty standardowej opieki w stanie BRND		25,84	11 243 288	20,07		5,78				560 338	
Dawka RYS: minimum		25,84	11 159 005	20,07		5,78				556 138	
Dawka RYS: maksimum		25,84	11 579 116	20,07		5,78				577 075	
Dyskontynuacja NUS: 3%		25,84	11 367 711	20,01		5,83				568 084	
Wariant bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	9 956 189	25,84	11 420 827	20,07	-1 464 638	5,78	-253 499		385 259	569 187	
Brak dyskontowania	12 543 003	70,84	42 614 117	52,59	-30 071 114	18,25	-1 647 948		177 059	810 260	
Horyzont czasowy: 10 lat	9 395 786	8,31	4 073 110	6,66	5 322 676	1,65	3 227 010		1 130 792	611 613	
Horyzont czasowy: 20 lat	9 624 389	14,21	7 126 266	11,27	2 498 124	2,94	849 635		677 108	632 113	
Populacja: 2 kopie genu SMN2	10 017 197	25,39	11 764 093	16,98	-1 746 897	8,41	-207 658		394 536	692 927	
Populacja: 3 kopie genu SMN2	9 916 706	26,14	11 198 673	22,06	-1 281 967	4,07	-314 782		379 426	507 566	
Kamienie milowe: BSID	10 114 072	24,67	11 420 827	20,07	-1 306 754	4,60	-283 866		409 998	569 187	
OS w stanie HS2: Zerres 1997	9 942 192	25,74	9 785 365	17,80	156 827	7,94	19 763		386 302	549 689	
OS w stanie HS2: HR z krzywej log-normalnej	9 955 985	25,84	11 397 539	20,02	-1 441 554	5,82	-247 761		385 282	569 237	
OS w stanie HS2: HR z krzywej gamma	9 956 031	25,84	11 402 809	20,03	-1 446 778	5,81	-249 051		385 276	569 226	
Użyteczności: CHERISH	9 956 189	25,67	11 420 827	22,28	-1 464 638	3,40	-431 307		387 779	512 625	
Użyteczności: Belter 2020	9 956 189	24,56	11 420 827	14,59	-1 464 638	9,97	-146 931		405 340	782 554	
Użyteczności: Lloyd 2019	9 956 189	22,34	11 420 827	9,74	-1 464 638	12,60	-116 237		445 734	1 173 033	
Wzrost użyteczności związany z leczeniem	9 956 189	25,88	11 420 827	20,79	-1 464 638	5,09	-287 689		384 739	549 428	
Koszty standardowej opieki: minimum	9 816 712	25,84	11 165 032	20,07	-1 348 320	5,78	-233 367		379 862	556 438	

Wariant analizy	Onasemnogen abeparwówek		Rysdyplam		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [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 abeparwówek	Rysdyplam	
Koszty standardowej opieki: maksimum	10 095 665	25,84	11 676 621	20,07	-1 580 956	5,78	-273 632	██████████	390 656	581 935	██████████
Koszty standardowej opieki w stanie BRND	9 554 566	25,84	11 243 288	20,07	-1 688 722	5,78	-292 284	██████████	369 718	560 338	██████████
Dawka RYS: minimum	9 956 189	25,84	11 159 005	20,07	-1 202 816	5,78	-208 183	██████████	385 259	556 138	██████████
Dawka RYS: maksimum	9 956 189	25,84	11 579 116	20,07	-1 622 927	5,78	-280 896	██████████	385 259	577 075	██████████
Dyskontynuacja NUS: 3%	9 956 189	25,84	11 367 711	20,01	-1 411 523	5,83	-242 020	██████████	385 259	568 084	██████████

*cena progowa w analizie kosztów-żyteczności oparta na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku (Zolgensma®), przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe

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

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W tabelach poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki AWB.

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej, analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych z perspektywy NFZ

Parametr	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne									
	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok	6 rok	7 rok	8 rok	9 rok	10 rok
Wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – z uwzględnieniem RSS										
Analiza podstawowa										
Scenariusz minimalny										
Scenariusz maksymalny										
Alternatywne parametry do typu SMA										
Odsetek pacjentów z liczbą kopii genu SMN2 ≤3										
Odsetek pacjentów z wczesnymi objawami										
Udział ON-A na poziomie 75% u chorych z brakiem przeciwwskazań										
Przeciwwskazania do stosowania ON-A										
Minimalne dawkowanie RYS										
Maksymalne dawkowanie RYS										
Wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – bez uwzględnienia RSS										
Analiza podstawowa	230 466 453	222 063 106	213 427 975	204 594 775	195 679 983	186 717 388	177 762 795	168 817 645	159 881 314	150 954 290
Scenariusz minimalny	177 715 289	171 235 372	164 576 725	157 765 345	150 891 048	143 979 890	137 074 902	130 177 195	123 286 289	116 402 560
Scenariusz maksymalny	242 186 047	233 355 376	224 281 134	214 998 752	205 630 628	196 212 271	186 802 322	177 402 297	168 011 538	158 630 561
Alternatywne parametry do typu SMA	230 466 453	222 063 106	213 427 975	204 594 775	195 679 983	186 717 388	177 762 795	168 817 645	159 881 314	150 954 290
Odsetek pacjentów z liczbą kopii genu SMN2 ≤3	283 578 643	273 236 534	262 615 337	251 754 459	240 793 161	229 773 083	218 762 024	207 761 606	196 771 127	185 791 137
Odsetek pacjentów z wczesnymi objawami	230 104 735	221 749 327	213 064 490	204 117 214	195 088 843	186 012 122	176 956 663	167 926 309	158 919 397	149 937 228
Udział ON-A na poziomie 75% u chorych z brakiem przeciwwskazań	172 849 840	166 547 329	160 070 981	153 446 082	146 759 987	140 038 041	133 322 096	126 613 234	119 910 985	113 215 718
Przeciwwskazania do stosowania ON-A	263 642 357	254 029 522	244 151 019	234 045 593	223 846 830	213 593 380	203 349 155	193 115 814	182 892 640	172 680 195

Parametr	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne									
	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok	6 rok	7 rok	8 rok	9 rok	10 rok
Minimalne dawkowanie RYS	230 484 612	222 106 396	213 510 526	204 783 113	195 995 710	187 118 253	178 163 660	169 218 510	160 282 179	151 355 155
Maksymalne dawkowanie RYS	230 447 296	222 044 051	213 365 655	204 427 092	195 488 792	186 526 197	177 571 604	168 626 454	159 690 122	150 763 099

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej, analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta)

Parametr	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne									
	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok	6 rok	7 rok	8 rok	9 rok	10 rok
Wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – z uwzględnieniem RSS										
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz minimalny	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz maksymalny	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Alternatywne parametry do typu SMA	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Odsetek pacjentów z liczbą kopii genu SMN2 ≤3	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Odsetek pacjentów z wczesnymi objawami	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Udział ON-A na poziomie 75% u chorych z brakiem przeciwwskazań	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Przeciwwskazania do stosowania ON-A	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalne dawkowanie RYS	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalne dawkowanie RYS	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – bez uwzględnienia RSS										
Analiza podstawowa	230 456 790	221 975 555	213 198 970	204 180 922	195 077 981	185 926 222	176 791 450	167 676 782	158 580 833	149 504 615
Scenariusz minimalny	177 707 838	171 167 861	164 400 137	157 446 218	150 426 837	143 369 813	136 325 886	129 297 463	122 283 474	115 284 700
Scenariusz maksymalny	242 175 893	233 263 373	224 040 484	214 563 854	204 998 013	195 380 873	185 781 582	176 203 419	166 644 927	157 107 168
Alternatywne parametry do typu SMA	230 456 790	221 975 555	213 198 970	204 180 922	195 077 981	185 926 222	176 791 450	167 676 782	158 580 833	149 504 615
Odsetek pacjentów z liczbą kopii genu SMN2 ≤3	283 566 368	273 125 400	262 333 702	251 253 426	240 069 017	228 824 689	217 599 505	206 396 978	195 215 547	184 056 351
Odsetek pacjentów z wczesnymi objawami	230 101 269	221 716 550	212 833 515	203 572 586	194 221 690	184 819 674	175 462 788	166 159 351	156 905 674	147 704 444

Parametr	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne									
	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok	6 rok	7 rok	8 rok	9 rok	10 rok
Udział ON-A na poziomie 75% u chorych z brakiem przeciwwskazań	172 842 593	166 481 666	159 899 227	153 135 692	146 308 485	139 444 667	132 593 587	125 757 586	118 935 625	112 128 461
Przeciwwskazania do stosowania ON-A	263 631 336	253 929 658	243 889 037	233 571 469	223 156 759	212 686 192	202 235 206	191 807 395	181 401 163	171 017 675
Minimalne dawkowanie RYS	230 474 950	222 018 846	213 281 521	204 369 260	195 393 708	186 327 087	177 192 314	168 077 647	158 981 698	149 905 480
Maksymalne dawkowanie RYS	230 437 633	221 956 500	213 136 650	204 013 239	194 886 789	185 735 031	176 600 258	167 485 590	158 389 642	149 313 424

W obliczeniach analizy uwzględniono dość długi horyzont czasowy, biorąc pod uwagę fakt, że decyzja refundacyjna będzie wydana na 2 lata. Kierowano się tutaj specyfiką porównywanych interwencji, które mocno się różnią. To z kolei ma istotny wpływ na uzyskane wyniki niniejszej analizy. O ile w pierwszym roku analizy, przewidywany jest wysoki wzrost wydatków, o tyle w kolejnych latach wzrost ten będzie coraz niższy.

SPIS TABEL

Tabela 1. Dane wyjściowe uwzględnione w zidentyfikowanych przeglądach/analizach pośrednich MAIC (<i>Ribero 2022, Bischof 2021, Bartoli 2020 oraz Dabbous 2019, ██████████</i>) w porównaniu do danych uwzględnionych w AKL Wnioskodawcy (INAR 2024)	4
Tabela 2. Rzeczywisty koszt NUS, RYS [3, 4] – szczegółowe dane	8
Tabela 3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ	9
Tabela 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa NFZ	12
Tabela 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	15
Tabela 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (objawowe SMA typu 1) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	17
Tabela 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ	20
Tabela 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (SMA przedobjawowe) – perspektywa NFZ	22
Tabela 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs NUS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	25
Tabela 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ON-A vs RYS (SMA przedobjawowe) – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	27
██████████	30
Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej, analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych z perspektywy NFZ	31
Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej, analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta)	32

REFERENCJE

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>
3. Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali: Raport refundacyjny za 2023 rok: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8623.html>
4. Narodowy Fundusz Zdrowia, Uchwała Nr 5/2024/IV: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
5. Zarządzenie NR 49/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 maja 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
6. 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
7. 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).
8. Bischof, M., Lorenzi, M., Lee, J., Druyts, E., Balijepalli, C. and Dabbous, O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Current Medical Research and Opinion*. 2021. 37(10)(1719-1730).
9. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, Pivneva I, Wu EQ, Arjunji R, Feltner D, Sproule DM. (2019) Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Advances in Therapy* 36(5):1164–1176.
10. Lorenzi M, Dabbous O, Jansen JP, Maru B, Sproule DM, Feltner D, White C. (2018) PND11 - Indirect treatment comparison of AVXS-101 to nusinersen for the treatment of type 1 spinal muscular atrophy. *Value in Health* 21:S330–S331.
11. Bartoli L, Messori A. (2020) Outcomes in patients with spinal muscular atrophy given nusinersen, onasemnogene abeparvovec or no treatment: an analysis based on restricted mean survival time. *Expert Opinion on Orphan Drugs* N/A(N/A):1–5.
12. [REDACTED]
13. Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, Mahajan A, Abrams KR, Hawkins N. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res*. 2022 Apr;11(5):347-370. doi: 10.2217/ce-2021-0216.
14. [REDACTED]