



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku Zolgensma  
(onasemnogen abeparwówek)**  
w ramach programu lekowego **B.102.FM. Leczenie  
chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.38.2024

Data ukończenia: 25.07.2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Novartis Poland Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o., Biogen Poland Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art.. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o., Biogen Poland Sp. z o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>6-MWT</b>	6-minutowy test marszu (ang. 6-minute walk test)
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AE/AEs</b>	zdarzenie/a niepożądane (ang. adverse event/events)
<b>AESI</b>	zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. Adverse Event of Special Interest)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AMSTAR</b>	skala służąca do oceny przeglądów systematycznych (ang. A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB/BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>bd</b>	brak danych
<b>BSID-III (Bayley)</b>	skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3 (ang. Bayley Scales of Infant and Toddler Development – 3rd Edition)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
<b>CHOP-INTEND</b>	skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych (ang. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CMT</b>	progi istotności klinicznej (ang. clinically meaningful thresholds)
<b>CPK</b>	kinaza kreatynowa (ang. creatine phosphokinase)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DCO</b>	data odcięcia danych (ang. data cut-off)
<b>DCS</b>	data zakończenia badania (ang. date of study completion)
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EBM</b>	medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. evidence-based medicine)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EMTREE</b>	Elsevier's Life Science Thesaurus
<b>FAS</b>	full analysis set

<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GCP</b>	dobra praktyka kliniczna (ang. good clinical practice)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>GVD</b>	Global Value Dossier
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. health-related quality of life)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IQR</b>	rozstęp ćwiartkowy, rozstęp kwartylny (ang. interquartile range)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	intention-to-treat
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MCID</b>	minimalna istotna klinicznie różnica (ang. minimal clinically important difference)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MEdDRA</b>	Medical Dictionary for Regulatory Activities
<b>MeSH</b>	Medical Subject Headings
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (ang. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)
<b>MW</b>	minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
<b>n</b>	liczba zdarzeń
<b>NA/nd</b>	nie dotyczy (ang. not applicable)
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>nRCT</b>	nierandomizowane badanie kliniczne (ang. non-randomized controlled trial)
<b>NUS</b>	nusinersen
<b>ON-A</b>	onasemnogen abeparwówek
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)

<b>p</b>	prawdopodobieństwo
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PICOS</b>	populacja (ang. population), interwencja (ang. intervention), komparator (ang. comparator), wyniki zdrowotne (ang. outcomes), typ badania (ang. study)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PRAC</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
<b>PRO</b>	punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. patient reported outcomes)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>QoL</b>	jakość życia (ang. quality of life)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. randomized clinical trial)
<b>RoB</b>	ryzyko błędu systematycznego (ang. risk of bias)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>RYS</b>	rysdyplom
<b>SAE/SAEs</b>	ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. serious adverse event/events)
<b>SAS</b>	safety analysis set
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SMA</b>	rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMN1</b>	kopia telomerowa genu SMN
<b>SMN2</b>	kopia centromerowa genu SMN
<b>SOC</b>	klasyfikacja układów i narządów (ang. System Organ Class)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

---

<b>Ustawa refundacji</b>	o	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa świadczeniach</b>	o	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
<b>WDS</b>		wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>		Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WHO-UMC</b>		Centrum Monitorujące Uppsala WHO (ang. WHO - Uppsala Monitoring Centre)
<b>WLF</b>		wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>		wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>		Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>11</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	11
2.2. Kompletność dokumentacji .....	12
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>13</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	13
3.1.1. Informacje podstawowe .....	13
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	15
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	16
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	26
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	39
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	44
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	44
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	44
4.2.1.2. Badania wtórne .....	50
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	52

4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	54
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	54
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	55
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>57</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	57
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	59
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	61
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	61
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	62
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	65
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	66
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>68</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	70
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	72
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	73
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	74
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę</b> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>75</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>76</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>78</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>79</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>84</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>85</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>88</b>



## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

PLR.4500.1015.2024.5.JWI; PLR.4500.1016.2024.4.JWI;  
PLR.4500.1017.2024.5.JWI; PLR.4500.1018.2024.5.JWI;  
PLR.4500.1019.2024.5.JWI; PLR.4500.1020.2024.5.JWI;  
PLR.4500.1021.2024.5.JWI; PLR.4500.1022.2024.5.JWI;  
PLR.4500.1023.2024.5.JWI; PLR.4500.1024.2024.5.JWI;  
PLR.4500.1025.2024.5.JWI; PLR.4500.1026.2024.5.JWI;  
PLR.4500.1027.2024.4.JWI; PLR.4500.1028.2024.4.JWI;  
PLR.4500.1029.2024.4.JWI; PLR.4500.1030.2024.4.JWI;  
PLR.4500.1031.2024.4.JWI; PLR.4500.1032.2024.4.JWI;  
PLR.4500.1033.2024.4.JWI; PLR.4500.1034.2024.4.JWI;  
PLR.4500.1035.2024.4.JWI; PLR.4500.1036.2024.4.JWI;  
6.06.2024

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701083;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 1 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701090;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701106;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 3 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701113;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701120;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701137;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 4 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701144;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701151;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701168;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 5 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701175;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701182;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701199;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 6 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702820;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702837;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702844;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 7 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702851;
  - Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702868;

- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702875;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 8 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702882;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702899;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 9 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702912;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 8 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702905 ;

w ramach programu lekowego: „**B.102.FM. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)**”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- 8 350 000 zł za opakowanie jednostkowe (jednakowa dla każdego opakowania jednostkowego)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Gene Therapies EU Limited

Block B, The Crescent Building

Northwood, Santry

Dublin 9

D09 C6X8

Irlandia

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp. z o.o.

Marynarska 15

02-674 Warszawa

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.06.2024 znak PLR.4500.1015.2024.5.JWI; PLR.4500.1016.2024.4.JWI; PLR.4500.1017.2024.5.JWI; PLR.4500.1018.2024.5.JWI; PLR.4500.1019.2024.5.JWI; PLR.4500.1020.2024.5.JWI; PLR.4500.1021.2024.5.JWI; PLR.4500.1022.2024.5.JWI; PLR.4500.1023.2024.5.JWI; PLR.4500.1024.2024.5.JWI; PLR.4500.1025.2024.5.JWI; PLR.4500.1026.2024.5.JWI; PLR.4500.1027.2024.4.JWI; PLR.4500.1028.2024.4.JWI; PLR.4500.1029.2024.4.JWI; PLR.4500.1030.2024.4.JWI; PLR.4500.1031.2024.4.JWI; PLR.4500.1032.2024.4.JWI; PLR.4500.1033.2024.4.JWI; PLR.4500.1034.2024.4.JWI; PLR.4500.1035.2024.4.JWI; PLR.4500.1036.2024.4.JWI; (data wpływu do AOTMiT 06.06.2024), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701083;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 1 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701090;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701106;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 3 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701113;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701120;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701137;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 4 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701144;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701151;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701168;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 5 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701175;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701182;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701199;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 6 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702820;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702837;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702844;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 7 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702851;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702868;

- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702875;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 8 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702882;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702899;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 9 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702912;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 8 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702905 ;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.06.2024, znak OT.423.1.38.2024.2.BT. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 8.07.2024 r. pismem znak OT.423.1.38.2024.3.MPK z dnia 8.07.2024 r.

## 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwovek) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) – analiza ekonomiczna. [REDACTED]  
[REDACTED]. Kraków, 31 stycznia 2024 (wersja 1.0)
- Produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwovek) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) – analiza kliniczna. [REDACTED]  
[REDACTED]. Kraków, styczeń 2024 r.
- Produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwovek) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) – analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]  
[REDACTED]. Kraków, 31 stycznia 2024 r.
- Produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwovek) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED]  
[REDACTED]. Kraków, 31 stycznia 2024 (wersja 1.0)
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwovek) 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. Kraków, lipiec 2024

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<p><b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701083;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 1 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701090;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701106;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 3 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701113;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701120;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701137;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 4 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701144;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701151;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701168;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 5 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701175;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701182;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701199;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 6 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702820;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702837;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702844;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 7 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702851;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702868;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702875;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 8 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702882;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702899;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 9 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702912;</li> <li>• Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 8 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702905;</li> </ul>
<p><b>Kod ATC</b></p>	<p>M09AX09</p>
<p><b>Substancja czynna</b></p>	<p>Onasemnogen abeparwovek</p>
<p><b>Droga podania</b></p>	<p>Do podania dożylnego</p>

<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Onasemnogen abeparwówek 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. Onasemnogen abeparwówek jest niereplikującym rekombinowanym wektorem AAV, który wykorzystuje kapsyd AAV9 do dostarczania stabilnego i w pełni funkcjonującego ludzkiego transgenu SMN. Wykazano możliwość przedostawania się kapsydu AAV9 przez barierę krew-mózg i transdukowania neuronów ruchowych. Gen SMN1 zawarty w onasemnogenie abeparwówek jest stworzony by utrzymywać się w postaci episomalnej DNA w jądrze komórek transdukowanych i oczekuje się, że będzie stabilnie ulegał długotrwałej ekspresji w komórkach pomiotoczących. Nie jest wiadomo, aby virus AAV9 powodował choroby u ludzi. Transgen jest wprowadzany do komórek docelowych w postaci samouzupelniającej się dwuniciowej cząsteczki. Ekspresja transgenu jest aktywowana konstytutywnym promotorem (hybryda wzmacniacza cytomegalowirusa i beta-aktyny kurczaka), co skutkuje ciągłą i utrzymującą się ekspresją białka SMN. Dowody potwierdzające mechanizm działania są poparte wynikami badań nieklinicznych i danymi dotyczącymi biodystrybucji u ludzi.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W ramach programu lekowego B.102.FM. <i>Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni</i> (ICD-10: G12.0, G12.1)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) 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;</li> <li>2) wiek do 6 miesiąca życia (&lt;180 dni) w momencie podania leku;</li> <li>3) zachowana zdolność połykania w ocenie lekarza kwalifikującego;</li> <li>4) ocena w skali CHOP – INTEND powyżej 12 punktów w momencie podania leku;</li> <li>5) posiadanie aktualnych informacji o szczepieniach obowiązkowych;</li> <li>6) brak jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia z powodu SMA, w tym: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. brak wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej nusinersen lub rysdyplam w ramach niniejszego programu lekowego;</li> <li>b. brak wcześniejszego leczenia SMA w ramach badań klinicznych;</li> <li>c. brak wcześniejszego leczenia SMA w ramach programów wczesnego dostępu;</li> <li>d. brak wcześniejszego leczenia SMA w ramach innego sposobu finansowania terapii;</li> </ol> </li> <li>7) świadoma zgoda rodziców lub opiekunów prawnych pacjenta na warunki programu lekowego oraz harmonogram wizyt.</li> <li>8) brak przeciwwskazań określonych w punkcie 1.2.</li> </ol> <p>Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Kryteriów opisanych w punkcie 2 i 6 nie stosuje się w przypadku pacjentów leczonych nusinersenem lub rysdyplamem w ramach niniejszego programu po ustąpieniu przeciwwskazań do terapii onasemnogen abeparwówek opisanych w punkcie 1.2. (pierwotnie pacjent nie otrzymał onasemnogen abeparwówek ze względu na wystąpienie przeciwwskazań). Kryteriów opisanych w punkcie 1, 2 i 6 nie stosuje się w przypadku pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 urodzonych przed 1 września 2022 r. i leczonych od momentu diagnozy nusinersenem lub rysdyplamem w ramach niniejszego programu. W opinii lekarza prowadzącego pacjent ten ma prawidłowy stan odżywienia. Pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia SMA z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek i otrzymali leczenie z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek, przez wzgląd na brak dowodów naukowych przedstawianych lub rysdyplamem w ramach procesów refundacyjnych w Polsce, nie mogą być włączeni do leczenia SMA z wykorzystaniem nusinersenu lub rysdyplamu finansowanego w ramach niniejszego programu lekowego</p>
<b>Dawkowanie</b>	Wyłącznie do podawania w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym. Pacjenci otrzymają nominalną dawkę wynoszącą $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogen abeparwówek. Całkowita objętość dawki ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta. W ChPL Zolgensma przedstawiono wielkości zalecanych dawek dla pacjentów o masie ciała od 2,6 kg do 21,0 kg.

Źródło: ChPL Zolgensma

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	18 maja 2020 (EMA, Europejska Agencja Leków)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt Zolgensma jest wskazany do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1;</li> <li>• pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2</li> </ul>

<b>Status leku sierocego</b>	Tak, od 19.06.2015 w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (EU/3/15/1509).
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Zolgensma

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia onasemnogenem abeparwówek była przedmiotem oceny w Agencji w 2021 roku w ramach prac realizowanych na podstawie art. 40a ust. 2 ustawy o refundacji. Opracowanie analityczne oceny ww. technologii w ramach Funduszu Medycznego nr 022/2020 dostępne jest na stronie BIP Agencji. Dnia 22 lutego 2021 roku produkt leczniczy Zolgensma uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 35/2021)<sup>1</sup> w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności i znalazł się na pierwszym proponowanym przez Agencję wykazie technologii o wysokiej innowacyjności (TLI)<sup>2</sup>.

Na podstawie art. 40a ust. 5 Ustawy o refundacji po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta Minister Zdrowia uwzględnił m.in. produkt leczniczy Zolgensma na pierwszej liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności.

Na podstawie pozytywnie rozpatrzonego przez Ministra Zdrowia wniosku, o którym mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1b ustawy o refundacji, produkt leczniczy Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) od dnia 1 września 2022 roku uzyskał refundację w ramach programu lekowego B.102.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi 2 lata. Okres obowiązywania decyzji dla finansowania onasemnogenu abeparwówek upływa 30 września 2024 roku.

Należy zaznaczyć, że przedmiotowe wnioski złożone zgodnie z art. 24 ust. 1 pkt 1. ustawy o refundacji dotyczą kontynuacji refundacji wnioskowanej technologii (1. wniosek kontynuacyjny) i są procedowane w związku z opublikowaniem przez Agencję zgodnie z art. 40a. ust. 7 ustawy o refundacji raportu z oceny efektywności terapii onasemnogenem abeparwówek objętej refundacją jako technologia lekowe o wysokim poziomie innowacyjności w ramach programu lekowego B. 102.FM.<sup>3</sup>

Poniżej w tabeli przedstawiono wcześniejsze stanowisko Rady Przejrzystości dotyczące wnioskowanej technologii.

**Tabela 3. Stanowisko dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RP
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2021 z 22 lutego 2021 roku</b>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: (...)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2.</li> </ul> <p>Dokonując wyboru technologii zakwalifikowanych do oceny AOTMiT w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości przyjęła następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się ciężkość skutków i występowanie w Polsce;</li> </ol>

<sup>1</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/ORP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf) [dostęp 10.07.2024]

<sup>2</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2020\\_022.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_022.pdf) [dostęp 10.07.2024]

<https://www.gov.pl/web/zdrowie/fmltowi> [dostęp 10.07.2024]

<sup>3</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2024%2005%2031%20WS%20425%204%202024%201%20Zolgensma%20ocena%20efektywno%C5%9Bci.pdf> [dostęp 10.07.2024]





Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do obowiązującego programu lekowego B.102.FM: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Celem aktualnie prowadzonego w Agencji procesu jest ocena wniosku o kontynuowanie refundacji w dotychczasowym wskazaniu (odnowienie po pierwszej decyzji wydanej w ramach Funduszu Medycznego) produktu leczniczego Zolgensma.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego leku Zolgensma. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi warunkami, wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz włączenie do istniejącego programu lekowego.

### Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Cena leku jest niezależna od wielkości opakowania/dawki (jednakowa dla każdego opakowania jednostkowego).

Wnioskodawca proponuje instrument podziału ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme).

## 3.2. Problem zdrowotny

### Rdzeniowy zanik mięśni i zespoły pokrewne (ICD-10: G12)

**G12.0 Rdzeniowy zanik mięśni, postać dziecięca, typ I [Werdniga-Hoffmana]**

**G12.1 Inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego**

#### Definicja

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA, ang. spinal muscular atrophy) jest chorobą o podłożu genetycznym, w której uszkodzeniu ulegają obwodowe elementy układu nerwowego odpowiedzialne za funkcjonowanie mięśni szkieletowych. W kręgosłupie, w rogach przednich rdzenia kręgowego, znajdują się komórki zwane neuronami ruchowymi, które kontrolują mięśnie szkieletowe. W SMA neurony te tracą możliwość funkcjonowania, obumierają, co oznacza, że przestają przekazywać impulsy do mięśni. W skutego długotrwałego braku stymulacji mięśnie ulegają zanikowi, czyli atrofii. SMA zaliczane jest do chorób nerwowo-mięśniowych. Najczęstszy typ SMA związany jest z niedoborem białka SMN (ang. survival of motor neuron), chociaż istnieją też bardzo rzadkie rodzaje rdzeniowego zaniku mięśni o innym podłożu. Białko SMN warunkuje przeżycie neuronów ruchowych, im wyższy poziom białka SMN w organizmie, tym łagodniejsze objawy SMA. Białko to powstaje w procesach wewnątrzkomórkowych i nie może być dostarczone z zewnątrz. Niedobór białka SMA w organizmie jest spowodowany wystąpieniem mutacji na piątym chromosomie w głównym genie odpowiedzialnym za kodowanie białka SMN. Gen ten oznaczany jest symbolem SMN1. SMA to choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona autosomalnie recesywnie.

Połączenie cech genotypowych i fenotypowych doprowadziło do podziału na 4 typy choroby:

- typ I (choroba Werdniga i Hoffmanna);
- typ II (pośredni: choroba Dubowitza);
- typ III (choroba Kugelberga i Welander);
- typ IV: objawy choroby ujawniają się w wieku dorosłym, choroba ma podobny przebieg jak w III typie 4.

W niektórych opracowaniach wyróżnia się również typ 0 (prenatalny), który stanowi skrajnie ciężką postać SMA, objawiającą się już w okresie płodowym i prowadzącą do obumarcia płodu lub do zgonu noworodka wkrótce po urodzeniu.

SMA typu 1 jest najpowszechniejszą postacią choroby, stanowiącą od 45% do 60% przypadków. Rokowanie dla pacjentów z SMA typu 1 z 2 kopiami SMN2 jest szczególnie złe. Pacjenci ci wykazują oznaki choroby wkrótce po urodzeniu (<6 miesiąca życia), nigdy nie uzyskują zdolności siedzenia i zazwyczaj nie przeżywają powyżej 2 roku życia bez istotnego mechanicznego wspomaganie wentylacji i żywienia.

Typ 2 dotyczy dzieci, które potrafią siedzieć, ale nigdy nie chodzą.

Typ 3 odnosi się do osób, które osiągają zdolność chodzenia, ale następnie ją tracą, natomiast u pacjentów z 4 typem choroby objawy pojawiają się w wieku dorosłym.

U pacjentów z SMA bez funkcjonalnego SMN1 liczba kopii SMN2 jest odwrotnie proporcjonalna do ciężkości klinicznej, przy czym większa liczba kopii wiąże się z mniej ciężką chorobą. Różnica w nasileniu między typami SMA jest w dużej mierze spowodowana liczbą kopii SMN2, podczas gdy inne czynniki genetyczne lub środowiskowe odgrywają jedynie niewielką rolę. Osoby urodzone z  $\leq 3$  kopiami SMN2 w obecności biallelicznej delecji lub mutacji SMN1 mają wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego fenotypu, który nieleczone powoduje znaczne ograniczenia funkcji motorycznych, w tym niezdolność do chodzenia, wysokie ryzyko powikłań oddechowych wymagających pewnego stopnia wspomaganie wentylacji, wysokie ryzyko powikłań ortopedycznych, takich jak często bolesne przykurcze i skolioza oraz skróconą oczekiwaną długość życia.

Szczegółowa charakterystyka poszczególnych typów SMA została przedstawiona w tabeli poniżej.

Typ SMA <i>Type of SMA</i>	Charakterystyka <i>Characteristic</i>	Początek objawów <i>Onset of symptoms</i>	Okres przeżycia <i>Survival period</i>
I	Nie siedzi samodzielnie, ogólna wiotkość, słaby kaszel i kichanie	< 6 m.ż	< 2 lata
II	Samodzielnie siedzi, ale nie chodzi, opóźniony rozwój ruchowy, skoliozy, przykurcze stawowe, osłabienie mięśni oddechowych	6-18 m.ż	< populacja ogólna
III	Chodzi samodzielnie, osłabienie mięśni, przykurcze, pojawiające się z czasem utrata zdolności chodzenia	> 18 m.ż	= populacji ogólnej
IV	Rozwój motoryczny prawidłowy, osłabienie siły mięśniowej	> 30 roku życia	= populacji ogólnej

#### Rysunek 1. Typy SMA (Włodarczyk i Ewa Gajewska, 2019)

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

#### Rokowanie

- SMA0:
  - Rokowanie bardzo niekorzystne.

- SMA typu 0 wiąże się z wczesną śmiercią z powodu niewydolności oddechowej, zwykle w ciągu kilku tygodni po urodzeniu.
- SMA1:
  - SMA typu 1. prowadzi do śmierci z powodu niewydolności oddechowej przed ukończeniem drugiego roku życia.
- SMA2:
  - SMA typu 2 charakteryzuje się niemożnością samodzielnego chodzenia lub stania, ale pozwala na przeżycie w wieku dorosłym.
  - Najbardziej dotknięte osoby dożywają 25 lat.
  - Rokowanie co do zachowania zdolności samodzielnego chodu jest w tej grupie lepsze.
  - Naturalny przebieg choroby cechuje się jednak stałym postępowaniem zaburzeń.
- SMA3:
  - Nieleczona postać SMA3 może doprowadzić do ciężkiej niepełnoprawności ruchowej.
  - SMA typu 3 wiąże się z normalną długością życia.
- SMA4:
  - SMA typu 4 znajduje się na łagodnym końcu spektrum SMA.
  - Osiągnięte są wszystkie kamienie milowe w zakresie motoryki.
  - SMA typu 4 wiąże się z normalną długością życia.

Źródło: Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 022/2020; Włodarczyk i Gajewska, 2019; APD wnioskodawcy

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane NFZ

Tabela 5. Liczba indywidualnych numerów PESEL dla których sprawozdano onasemnogen abeparwówek

Rok	2022	2023	2024*
ON-A	9	21	6

\* - stan na dzień 23.07.2024

#### Opinie ekspertów

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanej przez Agencję ekspertki klinicznej.

Tabela 6. Liczebność populacji według szacunków ankietowanej ekspertki

Ekspertka	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>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 (&lt;180 dni) w momencie podania leku.</b>				
<b>Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie neurologii dziecięcej</b>	44 chorych leczonych terapią genową OA - 07'24. W 2024 włączono omawianą terapię u 13 pacjentów, w tym u 3 zgodnie z rozszerzeniem refundacji 0 pomostowanie.	2023 - 272 tys. urodzeń, - 37 pacjentów z SMA - 25 pacjentów w omawianym wskazaniu bez przeciwwskazań do podania leczenia	Ok. 28 pacjentów rocznie. 0 liczbie kwalifikujących się pacjentów do leczenia terapią genową OA decyduje korelacja: 1/ liczby żywych urodzeń, 2/ częstość występowania SMA,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prognoza_ludnosci_ryzydując_ej_dla_polski_na_lat_a_2023-2060.pdf (stat.gov.pl);</li> <li>• Rządowy program badań przesiewowych noworodków w</li> </ul>

	Z uwagi na obniżenie liczby urodzeń liczba pacjentów z SMA spada.		3/ dystrybucja kopii genu SMN2	Polsce na lata 2019-2026, prof. Gos.
Epidemiologia - prognoza na kolejne lata O liczbie kwalifikujących się pacjentów do leczenia terapią genów OA decyduje korelacja liczby żywych urodzeń, częstość występowania SMA (1:7400 w 2023) oraz dystrybucja kopii genu SMN2				

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN; <https://ptneuro.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej (PTND; <http://www.ptnd.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (PTChNM; <http://www.ptchnm.org.pl/>);
- World Federation of Neurology (WFN; <https://www.wfneurology.org/>);
- European Academy of Neurology (EAN; <https://www.ean.org/>);
- European Alliance of Neuromuscular Disorders Associations (EAMDA; <http://www.eamda.eu/>);
- American Academy of Neurology (AAN; <https://www.aan.com/>);
- National Organization for Rare Disorders (NORD; <https://rarediseases.org/>);
- bazę danych medycznych PubMed;
- <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.07.2024 r. Z uwagi na datę rejestracji produktu leczniczego Zolgensma (18.06.2020) ograniczono wyszukiwanie do dokumentów opublikowanych po 2020 roku. W ramach wyszukiwania odnaleziono dwa dokumenty: wytyczne kanadyjskie dotyczące genowej terapii zastępczej w SMA (2022) oraz dokument europejski 2024 update: European Consensus Statement On Gene Therapy For Spinal Muscular Atrophy (2024).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
European Paediatric Neurology Society 2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Stanowisko nr 1:</b> Same tradycyjne typy SMA (typ 0, 1, 2, 3, 4) nie są wystarczające do zdefiniowania tych populacji pacjentów, które mogłyby odnieść największe korzyści z terapii genowej. Najważniejszymi czynnikami pozwalającymi przewidzieć odpowiedź na leczenie u objawowych pacjentów są: wiek w momencie wystąpienia choroby, okres trwania choroby oraz stan funkcji motorycznych w chwili rozpoczęcia terapii [<b>silny konsensus (100%)</b>];</li> <li>▪ <b>Stanowisko nr 2:</b> U pacjentów w przedobjawowym stadium choroby najważniejszym czynnikiem pozwalającym przewidzieć kliniczne obciążenie chorobą i wiek wystąpienia objawów jest liczba kopii genu SMN2. Ponieważ nie są dostępne lepsze biomarkery ani czynniki pozwalające przewidzieć przebieg choroby, decyzje dotyczące leczenia pacjentów w stadium przedobjawowym powinny opierać się głównie na liczbie kopii genu SMN2. Określenie liczby kopii genu SMN2 powinno zostać przeprowadzone w wyspecjalizowanym laboratorium z zastosowaniem odpowiednich metod kontroli jakości [<b>silny konsensus (100%)</b>];</li> <li>▪ <b>Zmienione stanowisko nr 3:</b> Ważnym aspektem, który należy wziąć pod uwagę przy ocenie możliwości leczenia onasemnogenem abeparwovekiem starszych i cięższych pacjentów w porównaniu z młodszymi, lżejszymi i mniej obciążonymi przewlekłymi chorobami pacjentami, jest to, że podczas gdy stosunek ryzyka do korzyści w młodszej grupie wiekowej jest dobrze udokumentowany w wielu opublikowanych badaniach, nadal istnieją ograniczone dane na temat skuteczności onasemnogenu abeparwoveku w populacji pacjentów o większej wadze i starszym wieku. U takich pacjentów szczególnie ważne jest, aby lekarze omówili z rodzinami</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>fakt, że stosunek ryzyka do korzyści jest nadal nieznyany, oraz studzili oczekiwania rodziców lub pacjentów. <b>[pełna zgodność (95%), częściowa zgodność (5%)]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Stanowisko nr 4:</b> W przypadku pacjentów wykazujących objawy od urodzenia, leczonych po długim czasie rozwoju choroby lub będących w zaawansowanym stadium należy jednoznacznie uświadomić rodzicom, że pomimo zastosowania terapii genowej istnieje wysokie ryzyko, iż ich dziecko będzie żyło z bardzo ciężką niepełnosprawnością. W takiej sytuacji należy omówić leczenie paliatywne jako alternatywną opcję terapeutyczną <b>[silny konsensus (100%)];</b></li> <li>▪ <b>Zmienione stanowisko nr 5:</b> Jako że zagrożenia związane z terapią genową rosną wraz z dawką, a wielkość dawki jest wprost proporcjonalna do masy ciała, terapię genową to pacjenci o większej wadze powinni być poddawani leczeniu ostrożnie, gdyż dane dostępne dla tej grupy są ograniczone. Zamiast tego u takich pacjentów należy rozważyć leczenie z użyciem innych leków modyfikujących przebieg choroby albo, w przyszłości, dooponowe podanie leku Zolgensma <b>[silny konsensus (100%)];</b></li> <li>▪ <b>Zmienione stanowisko nr 6:</b> Na chwilę obecną nie ma opublikowanych dowodów wskazujących na to, żeby łączenie dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (np. terapii genowej i nusinersenu) było bardziej skuteczne od stosowania któregośkolwiek z tych leków w monoterapii. Leczenie łączone nie może być więc zalecane. <b>[silny konsensus (95%) częściowa zgodność (5%)];</b></li> <li>▪ <b>Stanowisko nr 7:</b> Ośrodki prowadzące terapię genową w leczeniu SMA powinny posiadać doświadczenie w diagnozie i leczeniu SMA, a także doświadczenie i możliwości reagowania na potencjalne działania niepożądane. Personel powinien być przeszkolony i dysponować doświadczeniem w zakresie korzystania z wystandaryzowanych i zwalidowanych miar oceny rezultatów leczenia SMA w celu dokumentowania wyników terapii <b>[silny konsensus (100%)];</b></li> <li>▪ <b>Zmienione stanowisko nr 8:</b> Istnieją przekonujące dowody, że wczesne wdrożenie leczenia, najlepiej na przedobjawowym etapie choroby, łączy się z wyraźnie lepszymi rezultatami niż późne rozpoczęcie terapii. Z tego powodu SMA jest dobrym kandydatem do uwzględnienia w programach badań przesiewowych noworodków. Idealnie byłoby, gdyby czas pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem leczenia modyfikującego przebieg choroby był jak najkrótszy. Pacjenci z SMA typu 1 i/lub 2 kopiami SMN2 powinni być uznawani za pilnych pod względem medycznym. <b>[silny konsensus (100%)];</b></li> <li>▪ <b>Stanowisko nr 9:</b> Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania powinny być pozyskiwane w sposób systematyczny od wszystkich leczonych pacjentów. Ośrodkom stosującym tę terapię należy zapewnić odpowiednie zasoby w celu prowadzenia długoterminowej obserwacji leczonych pacjentów z zastosowaniem wystandaryzowanych miar oceny efektu terapeutycznego. Tam, gdzie są dostępne, do gromadzenia danych powinny być wykorzystywane dedykowane rejestry pacjentów w celu umożliwienia porównania różnych metod leczenia. Analizę danych powinny zasadniczo prowadzić instytucje i sieci akademickie <b>[silny konsensus (100%)];</b></li> <li>▪ <b>Zmienione stanowisko nr 10:</b> Na podstawie obecnie dostępnych danych oraz wobec istnienia innych skutecznych metod leczenia, dożylną terapię genową Zolgensma u pacjentów starszych i cięższych powinno się stosować tylko przy zastosowaniu bardziej rygorystycznego protokołu, zakładającego ciągłą obserwację bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności. Leczenie pacjentów o masie ciała powyżej 21 kg nie może być zalecane. <b>[silny konsensus (100%)];</b></li> <li>▪ <b>Stanowisko nr 11:</b> Ponieważ stosowanie leku Zolgensma będzie w nadchodzących latach skutkowało uzyskaniem dodatkowych danych, branża farmaceutyczna, organy rejestracyjne, przedstawiciele pacjentów oraz sieci akademickie powinny współpracować ze sobą, tak aby bezzwłocznie i rzetelnie udostępniać publicznie wszelkie nowe dane dotyczące jego skuteczności i bezpieczeństwa. Taki wciąż rosnący zestaw danych jest niezbędny, aby móc lepiej oceniać stosunek korzyści do ryzyka u przyszłych pacjentów, a na jego powstawanie nie powinny wpływać partykularne interesy podmiotów komercyjnych ani środowisk akademickich. <b>[silny konsensus (100%)].</b></li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Canadian Perspective: Guidance on Gene Replacement Therapy in SMA, 2022</b></p>	<p><b>Stanowisko nr 1.1:</b> Same tradycyjne typy SMA nie są wystarczające do zdefiniowania tych populacji pacjentów, które mogłyby odnieść największe korzyści z terapii genowej <b>[silny konsensus (100%)];</b></p> <p><b>Stanowisko nr 1.2:</b> U pacjentów z objawami, wiek w momencie wystąpienia choroby, czas trwania choroby i stan funkcji motorycznych w momencie rozpoczęcia leczenia są najważniejszymi czynnikami prognozującymi odpowiedź na leczenie <b>[silny konsensus (100%)];</b></p> <p><b>Stanowisko nr 2.1:</b> U pacjentów w przedobjawowym stadium choroby najważniejszym czynnikiem pozwalającym przewidzieć kliniczne obciążenie chorobą i wiek wystąpienia objawów jest liczba kopii genu SMN2 <b>[silny konsensus (100%)];</b></p> <p><b>Stanowisko nr 2.2:</b> Dopóki nie będą dostępne lepsze biomarkery lub czynniki prognostyczne, decyzje dotyczące leczenia pacjentów przedobjawowych powinny opierać się przede wszystkim na liczbie kopii SMN2 <b>[silny konsensus (100%)];</b></p> <p><b>Stanowisko nr 2.3:</b> Oznaczanie liczby kopii SMN2 musi być wykonywane w specjalistycznym laboratorium z odpowiednimi środkami kontroli jakości. <b>[silny konsensus (100%)];</b></p> <p><b>Stanowisko nr 3:</b> Dopuszczenie terapii genowej Zolgensma opiera się na badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z SMA w wieku poniżej 6. miesiąca życia. W prezentacjach konferencyjnych dodatkowo upubliczniono dane dotyczące pacjentów do 2. roku życia i ważących do 13,5 kg. Dane te pochodzą głównie z niesystematycznego pozyskiwania danych na terenie USA, gdzie lek Zolgensma jest dopuszczony do stosowania u dzieci do 2. roku życia. W sytuacji podawania po 6. miesiącu życia i/lub na zaawansowanych stadiach choroby, rodzice lub pacjenci powinni zostać wyraźnie poinformowani, że na ten moment brak jest opublikowanych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania. W tej populacji pacjentów szczególnie istotne jest, aby lekarze</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>omówili stosunek korzyści do ryzyka i ostrożnie zarządzali oczekiwaniami rodziców lub pacjentów. [silny konsensus (95,2%)];</p> <p><b>Stanowisko nr 4:</b> W przypadku pacjentów wykazujących objawy od urodzenia, leczonych po długim czasie trwania choroby lub będących w zaawansowanym stadium, należy uświadomić rodzicom, że pomimo zastosowania terapii genowej istnieje wysokie ryzyko, iż ich dziecko będzie żyło z bardzo ciężką niepełnosprawnością. W takiej sytuacji należy omówić leczenie paliatywne jako alternatywną opcję terapeutyczną. [silny konsensus. W takich okolicznościach należy omówić opiekę paliatywną jako alternatywną opcję leczenia [silny konsensus (100%)];</p> <p><b>Stanowisko nr 5:</b> Z uwagi, że zagrożenia związane z terapią genową wzrasta wraz z podawaną dawką, a wielkość dawki jest wprost proporcjonalna do masy ciała, terapię genową u pacjentów o wadze ciała powyżej 13,5 kg powinno się stosować wyłącznie w szczególnych okolicznościach. U takich pacjentów należy rozważyć leczenie z użyciem innych leków modyfikujących przebieg choroby albo w przyszłości, dooponowe podanie leku Zolgensma [silny konsensus (95,2%)];</p> <p><b>Stanowisko nr 6:</b> Do tej pory nie opublikowano dowodów wskazujących na to, żeby łączenie dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (np. terapii genowej i nusinersenu) było bardziej skuteczne od stosowania któregośkolwiek z tych leków w monoterapii. [silny konsensus (95,2%)];</p> <p><b>Stanowisko nr 7:</b> Ośrodki stosujące terapię genową SMA powinny posiadać szerokie doświadczenie w zakresie oceny i leczenia SMA zgodnie ze standardami międzynarodowymi. Powinny one również posiadać zdolność i zasoby do radzenia sobie z potencjalnymi działaniami niepożądanymi terapii genowej. Personel powinien być przeszkolony i dysponować doświadczeniem w zakresie korzystania z wystandaryzowanych i zwalidowanych miar oceny rezultatów leczenia SMA w celu dokumentowania wyników terapii. Dodatkowym kryterium wyboru może być status europejskiego ośrodka referencyjnego (<a href="http://www.ern-euro-nmd.eu">www.ern-euro-nmd.eu</a>) lub przyznanie krajowej akredytacji jako specjalistycznego ośrodka leczenia chorób nerwowo-mięśniowych. [silny konsensus (100%)];</p> <p><b>Stanowisko nr 8:</b> Istnieją przekonujące dowody na to, że wczesne rozpoczęcie leczenia, najlepiej w przedobjawowym stadium choroby wiąże się ze znacznie lepszymi wynikami w porównaniu z późniejszym rozpoczęciem terapii. SMA jest zatem dobrym kandydatem do uwzględnienia w programach badań przesiewowych noworodków. U nowo zdiagnozowanych pacjentów należy unikać opóźnień we wdrożeniu leczenia. Optymalnie czas od postawienia rozpoznania do rozpoczęcia leczenia modyfikującego przebieg choroby nie powinien przekraczać 14 dni. Jest to szczególnie ważne u niemowląt ze względu na postępujący przebieg choroby. [silny konsensus (100%)].</p> <p><b>Stanowisko nr 9:</b> Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa powinny być systematycznie gromadzone dla wszystkich leczonych pacjentów. Ośrodki terapeutyczne powinny dysponować odpowiednimi zasobami, aby prowadzić długoterminowe monitorowanie leczonych pacjentów za pomocą standardowych miar oceny efektu terapeutycznego. Tam, gdzie to możliwe, do gromadzenia danych należy wykorzystywać rejestry specyficzne dla danej choroby, aby umożliwić porównanie różnych metod leczenia. Analiza danych powinna być przeprowadzana przede wszystkim przez instytucje i sieci akademickie. [silny konsensus (95,2%)].</p> <p><b>Stanowisko nr 10:</b> Na podstawie obecnie dostępnych danych i w świetle istniejących skutecznych alternatywnych metod leczenia, dożylną terapię genową Zolgensma u pacjentów o masie ciała &gt;13,5 kg wyłącznie przy zastosowaniu bardziej rygorystycznego protokołu z ciągłym monitorowaniem bezpieczeństwa i skuteczności. Gromadzenie takich danych może być najłatwiejsze do prowadzenia w ramach badań klinicznych. [konsensus (85,7%)].</p> <p><b>Stanowisko nr 11:</b> Ponieważ stosowanie leku Zolgensma będzie generować dodatkowe dowody w nadchodzących latach, przemysł farmaceutyczny, organy regulacyjne, przedstawiciele pacjentów i sieci akademickie powinny współpracować ze sobą, tak aby terminowo i bezstronnie udostępniać publicznie wszelkie nowe dane dotyczące jego skuteczności i bezpieczeństwa. Taki wciąż rosnący zestaw danych jest niezbędny, aby móc lepiej oceniać stosunek korzyści do ryzyka u przyszłych pacjentów, a na jego powstawanie nie powinny wpływać partykularne interesy podmiotów komercyjnych ani środowisk akademickich [silny konsensus (100%)].</p>

Podsumowując, stanowisko europejskich (2024) oraz kanadyjskich (2022) specjalistów w zakresie zaleceń dotyczących stosowania terapii genowej w leczeniu SMA są ze sobą zgodne. We włączonych dokumentach wskazano na wysoką skuteczność kliniczną terapii wykorzystującej wektor wirusowy zastępujący gen SMN1. W stanowiskach podkreślono również, iż u pacjentów z objawami, wiek w momencie wystąpienia choroby, czas trwania choroby i stan funkcji motorycznych w momencie rozpoczęcia leczenia są najważniejszymi czynnikami prognozującymi odpowiedź na leczenie, z kolei u pacjentów w przedobjawowym stadium choroby najważniejszym czynnikiem pozwalającym przewidzieć kliniczne obciążenie chorobą i wiek wystąpienia objawów jest liczba kopii genu SMN2. Zwrócono również uwagę na masę ciała dzieci w momencie podania leku, czy lepszą skuteczność leku podanego w stadium przedobjawowym.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertek klinicznych. W terminie, umożliwiającym włączenie do przedmiotowego raportu, otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertki klinicznej**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie neurologii dziecięcej
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p><b>Nusinersen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wymagane 4 dawki nasycające w fazie indukcji (w dniach 0, 14, 28, 63), opóźnienie w osiągnięciu optymalnego nasycenia;</li> <li>• inwazyjna droga podania – dokanałowe, wykonywanie nakłuć lędźwiowych (NL) podczas terapii nusinersenem (co kilka miesięcy);</li> <li>• możliwa konieczność wykorzystania różnych metod obrazowania (KT, USG), stosowanie leków uspokajających przed i podczas nakłucia lędźwiowego,</li> <li>• możliwość działania niepożądanego po podaniu dokanałowym: 1/ zespół popuncyjny po nakłuciu lędźwiowym wyłączający pacjenta przez kilka dni z normalnego funkcjonowania (praca, szkoła itp.) lub wymagający stosowania dużych dawek leków przeciwbólowych, 2/ znieczulenie ogólne, 3/ nasilone reakcje lękowe (dzieci i dorośli) przed zabiegiem inwazyjnym (nakłucie lędźwiowe) pozostawiające duży uraz psychiczny;</li> <li>• konieczność hospitalizacji przy każdorazowym podaniu leczenia, obciążenie oddziałów, radiologów i anestezjologów;</li> <li>• występowanie efektu wearning-off (raportowane przez pacjentów subiektywne odczucie słabnącego działania leku ok. 1 miesiąca przed kolejną dawką (Osmanovic, 2023) szczególnie odczuwane przez pacjentów z wyższym BMI i/lub niechodzących</li> </ul> <p><b>Rysdyplam</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• codzienne podawanie o stałej porze może być wyzwaniem dla niektórych pacjentów, zwłaszcza dzieci, ze względu na trudności w regularnym przyjmowaniu leku. Codzienne dawkowanie wymaga również odpowiedniego wsparcia ze strony opiekunów;</li> <li>• ryzyko słabego compliance leczenia – trudność w precyzyjnym codziennym odmierzeniu dawki, konieczność codziennego podawania przez całe życie pacjenta,</li> <li>• konieczność przechowywania leku w lodówce,</li> <li>• ciąża jest przeciwwskazaniem do stosowania – potencjalne teratogenne działanie na płód,</li> <li>• aktualnie brak możliwości podawania u dzieci z 4 kopiami genu SMN2,</li> </ul> <p><b>Onasemnogen abeparwówek (terapia genowa)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• konieczność podawania glikokortykosteroidów,</li> <li>• konieczność ścisłego monitorowania parametrów wątrobowych i sercowych po zastosowaniu terapii;</li> <li>• występowanie przejściowych przeciwwskazań powodujące opóźnienie włączenia leczenia;</li> <li>• ograniczenie stosowania związane z wiekiem i wagą pacjenta;</li> <li>• aktualnie brak możliwości podawania u dzieci z 4 kopiami genu SMN2;</li> </ul>
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Kontynuacja dotychczasowych programów, wskazane rozważenie stosowania Risdiplamu i Zolgensmy u pacjentów z 4 kopiami genu SMN2.</p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>Brak</p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• noworodki przedobjawowe zdiagnozowane w ramach programu badań przesiewowych z 2 i 3 kopiami genu SMN2;</li> <li>• noworodki zdiagnozowane w ramach NBS z 4 kopiami genu SMN2;</li> </ul>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z wysokim i stale utrzymującym się mianem przeciwciał AAV;</li> <li>• istnienie innych przeciwwskazań (istotne wady serca lub uszkodzenia wątroby);</li> </ul>

Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>W miar napływania nowych wyników dotyczących skuteczności leczenia program powinien być modyfikowany.</i>																														
<b>Technologie opcjonalne</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Aktualnie stosowane technologie medyczne</th> <th colspan="2">Odsetek pacjentów stosujących</th> <th rowspan="2">Technologia najtańsza</th> <th rowspan="2">Technologia najskuteczniejsza</th> <th rowspan="2">Krótkie uzasadnienie i/lbo odpowiednie referencje bibliograficzne</th> </tr> <tr> <th>aktualnie</th> <th>w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w rozszerzonym wskazaniu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nusinersen</td> <td>770+</td> <td>770+</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>SMPT</td> </tr> <tr> <td>risdiplam</td> <td>300+</td> <td>300+</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>SMPT</td> </tr> <tr> <td>onasemnogene abeparwówek</td> <td>44 od 09'22 9 - 2022 22 - 2023 13 - 07'24</td> <td>Ok. 28 noworodków O liczbie kwalifikujących się pacjentów do leczenia terapią genową OA decyduje korelacja 1/ liczby żywych urodzeń, 2/ częstość występowania SMA, 3/ dystrybucja kopii genu SMN2</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>SMPT, Rządowy program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2026, prof. Gos</td> </tr> </tbody> </table>					Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/lbo odpowiednie referencje bibliograficzne	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w rozszerzonym wskazaniu	nusinersen	770+	770+	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SMPT	risdiplam	300+	300+	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SMPT	onasemnogene abeparwówek	44 od 09'22 9 - 2022 22 - 2023 13 - 07'24	Ok. 28 noworodków O liczbie kwalifikujących się pacjentów do leczenia terapią genową OA decyduje korelacja 1/ liczby żywych urodzeń, 2/ częstość występowania SMA, 3/ dystrybucja kopii genu SMN2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SMPT, Rządowy program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2026, prof. Gos
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/lbo odpowiednie referencje bibliograficzne																										
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w rozszerzonym wskazaniu																													
nusinersen	770+	770+	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SMPT																										
risdiplam	300+	300+	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SMPT																										
onasemnogene abeparwówek	44 od 09'22 9 - 2022 22 - 2023 13 - 07'24	Ok. 28 noworodków O liczbie kwalifikujących się pacjentów do leczenia terapią genową OA decyduje korelacja 1/ liczby żywych urodzeń, 2/ częstość występowania SMA, 3/ dystrybucja kopii genu SMN2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SMPT, Rządowy program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2026, prof. Gos																										
<b>Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe</b>	<p><i>Wyniki obserwowane w praktyce klinicznej nie odbiegają od wyników badań klinicznych</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="515 734 879 770"><b>Istotny klinicznie punkt końcowy</b></th> <th data-bbox="879 734 1445 770"><b>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="515 770 879 1290"> <p><b>Konieczność włączenia stałej wentylacji mechanicznej w okresie 48 miesięcy od dnia podania leku, rozumianej jako:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inwazyjna wentylacja poprzedzona wykonaniem zabiegu tracheotomii trwająca przez co najmniej 16 godzin dziennie, w sposób ciągły przez co najmniej 14 kolejnych dni (przy braku ostrej, odwracalnej choroby i z wyjątkiem wentylacji okołoperacyjnej),</li> <li>stała wentylacja mechaniczna,</li> </ul> <p>Utrata uzyskanych kamieni milowych rozwoju motorycznego w okresie 48 miesięcy od podania leku.</p> </td> <td data-bbox="879 770 1445 1290"> <p><i>W przeprowadzonych badaniach klinicznych zastosowanie onasemnogenu abeparwówek prowadzi/o do szybkiej i znaczącej poprawy funkcji motorycznych, oddechowych i opuszkowych, a także umożliwiło rozwój dzieci z SMA w stopniu niespotykanym w naturalnym przebiegu choroby.</i></p> <p><i>W badaniu dotyczącym bezobjawowych noworodków z SMA (badanie SPRINT) wykazano, że u leczonych dzieci rozwój motoryczny nie odbiega od rozwoju motorycznego, nie do odróżnienia od zdrowych dzieci bez SMA. Żadne dziecko z SPRINT nie wymaga wspomaganie karmienia lub oddychania, co wskazuje, że przedobjawowa terapia genowa może zapobiec niektórym powikłaniom mięśniowo-szkieletowym, płucnym i powikłaniom wzrostu charakterystycznym dla klasycznego SMA typu 1.</i></p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="515 1290 879 1688"> <p>Pogorszenie w skalach motorycznych</p> <p>Uzyskane kamienie milowe rozwoju motorycznego należy rozumieć jako umiejętności zgodne z definicją WHO: samodzielne siedzenie, stanie bez podparcia, chodzenie bez podparcia, zdobyte w okresie przed podaniem leku oraz w dowolnym czasie po podaniu leku, a następnie utracone przez pacjenta w wyniku progresji choroby podstawowej (SMA).</p> </td> <td data-bbox="879 1290 1445 1688"> <p><i>Szybki efekt działania terapii genowej potwierdzony już: w pierwszym miesiącu od iniekcji - średni wzrost sprawności ruchowej w skali CHOP-INTEND (skala oceniająca 16 funkcji motorycznych dziecka), względem punktu początkowego</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>9,8 pkt w badaniu START,</li> <li>6,9 pkt w badaniu STRIVE-EU,</li> <li>W badaniach ocena w skali CHOP-INTEND po podaniu leku wzrosła o ponad 20 punktów,</li> <li>23,5 pkt. w badaniu STRIVE-EU,</li> <li>25 pkt. w badaniu START1,</li> </ul> <p><i>Pozwoliło to zdecydowanej większości pacjentów leczonych terapią genową na osiągnięcie kamieni milowych porównywalnych do rozwoju u zdrowych dzieci.</i></p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="515 1688 879 2018"> <p>Brak osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego (dotyczy pacjentów przedobjawowych) uznaje się</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieuzyskanie umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund w badaniu wykonanym metodą wg. WHO po osiągnięciu 12 miesiąca życia pacjenta i potwierdzone w ponownym badaniu przeprowadzonym po 15</li> </ul> </td> <td data-bbox="879 1688 1445 2018"> <p><i>Zastosowanie terapii genowej pozwala na zdecydowaną poprawę funkcji motorycznych pacjentów zarówno z objawami, jak i bez objawów choroby w momencie iniekcji OA, co pokazują wyniki badań klinicznych STRIVE-EU, START oraz SPRINT</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>100% dzieci z SMA 1, które otrzymały onasemnogen abeparwówek w stadium przedobjawowym choroby w badaniu SPRINT, osiągnęło pierwszorzędowny punkt końcowy dotyczący zdolności samodzielnego stania przez co najmniej 3 sekundy, a 93% samodzielnego chodzenia do 24 miesiąca życia,</li> <li>97% objawowych pacjentów z badania STRIVE-EU żyło i żaden z nich nie wymagał stałej wentylacji w 14</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>					<b>Istotny klinicznie punkt końcowy</b>	<b>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</b>	<p><b>Konieczność włączenia stałej wentylacji mechanicznej w okresie 48 miesięcy od dnia podania leku, rozumianej jako:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inwazyjna wentylacja poprzedzona wykonaniem zabiegu tracheotomii trwająca przez co najmniej 16 godzin dziennie, w sposób ciągły przez co najmniej 14 kolejnych dni (przy braku ostrej, odwracalnej choroby i z wyjątkiem wentylacji okołoperacyjnej),</li> <li>stała wentylacja mechaniczna,</li> </ul> <p>Utrata uzyskanych kamieni milowych rozwoju motorycznego w okresie 48 miesięcy od podania leku.</p>	<p><i>W przeprowadzonych badaniach klinicznych zastosowanie onasemnogenu abeparwówek prowadzi/o do szybkiej i znaczącej poprawy funkcji motorycznych, oddechowych i opuszkowych, a także umożliwiło rozwój dzieci z SMA w stopniu niespotykanym w naturalnym przebiegu choroby.</i></p> <p><i>W badaniu dotyczącym bezobjawowych noworodków z SMA (badanie SPRINT) wykazano, że u leczonych dzieci rozwój motoryczny nie odbiega od rozwoju motorycznego, nie do odróżnienia od zdrowych dzieci bez SMA. Żadne dziecko z SPRINT nie wymaga wspomaganie karmienia lub oddychania, co wskazuje, że przedobjawowa terapia genowa może zapobiec niektórym powikłaniom mięśniowo-szkieletowym, płucnym i powikłaniom wzrostu charakterystycznym dla klasycznego SMA typu 1.</i></p>	<p>Pogorszenie w skalach motorycznych</p> <p>Uzyskane kamienie milowe rozwoju motorycznego należy rozumieć jako umiejętności zgodne z definicją WHO: samodzielne siedzenie, stanie bez podparcia, chodzenie bez podparcia, zdobyte w okresie przed podaniem leku oraz w dowolnym czasie po podaniu leku, a następnie utracone przez pacjenta w wyniku progresji choroby podstawowej (SMA).</p>	<p><i>Szybki efekt działania terapii genowej potwierdzony już: w pierwszym miesiącu od iniekcji - średni wzrost sprawności ruchowej w skali CHOP-INTEND (skala oceniająca 16 funkcji motorycznych dziecka), względem punktu początkowego</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>9,8 pkt w badaniu START,</li> <li>6,9 pkt w badaniu STRIVE-EU,</li> <li>W badaniach ocena w skali CHOP-INTEND po podaniu leku wzrosła o ponad 20 punktów,</li> <li>23,5 pkt. w badaniu STRIVE-EU,</li> <li>25 pkt. w badaniu START1,</li> </ul> <p><i>Pozwoliło to zdecydowanej większości pacjentów leczonych terapią genową na osiągnięcie kamieni milowych porównywalnych do rozwoju u zdrowych dzieci.</i></p>	<p>Brak osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego (dotyczy pacjentów przedobjawowych) uznaje się</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieuzyskanie umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund w badaniu wykonanym metodą wg. WHO po osiągnięciu 12 miesiąca życia pacjenta i potwierdzone w ponownym badaniu przeprowadzonym po 15</li> </ul>	<p><i>Zastosowanie terapii genowej pozwala na zdecydowaną poprawę funkcji motorycznych pacjentów zarówno z objawami, jak i bez objawów choroby w momencie iniekcji OA, co pokazują wyniki badań klinicznych STRIVE-EU, START oraz SPRINT</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>100% dzieci z SMA 1, które otrzymały onasemnogen abeparwówek w stadium przedobjawowym choroby w badaniu SPRINT, osiągnęło pierwszorzędowny punkt końcowy dotyczący zdolności samodzielnego stania przez co najmniej 3 sekundy, a 93% samodzielnego chodzenia do 24 miesiąca życia,</li> <li>97% objawowych pacjentów z badania STRIVE-EU żyło i żaden z nich nie wymagał stałej wentylacji w 14</li> </ul>																		
<b>Istotny klinicznie punkt końcowy</b>	<b>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</b>																														
<p><b>Konieczność włączenia stałej wentylacji mechanicznej w okresie 48 miesięcy od dnia podania leku, rozumianej jako:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inwazyjna wentylacja poprzedzona wykonaniem zabiegu tracheotomii trwająca przez co najmniej 16 godzin dziennie, w sposób ciągły przez co najmniej 14 kolejnych dni (przy braku ostrej, odwracalnej choroby i z wyjątkiem wentylacji okołoperacyjnej),</li> <li>stała wentylacja mechaniczna,</li> </ul> <p>Utrata uzyskanych kamieni milowych rozwoju motorycznego w okresie 48 miesięcy od podania leku.</p>	<p><i>W przeprowadzonych badaniach klinicznych zastosowanie onasemnogenu abeparwówek prowadzi/o do szybkiej i znaczącej poprawy funkcji motorycznych, oddechowych i opuszkowych, a także umożliwiło rozwój dzieci z SMA w stopniu niespotykanym w naturalnym przebiegu choroby.</i></p> <p><i>W badaniu dotyczącym bezobjawowych noworodków z SMA (badanie SPRINT) wykazano, że u leczonych dzieci rozwój motoryczny nie odbiega od rozwoju motorycznego, nie do odróżnienia od zdrowych dzieci bez SMA. Żadne dziecko z SPRINT nie wymaga wspomaganie karmienia lub oddychania, co wskazuje, że przedobjawowa terapia genowa może zapobiec niektórym powikłaniom mięśniowo-szkieletowym, płucnym i powikłaniom wzrostu charakterystycznym dla klasycznego SMA typu 1.</i></p>																														
<p>Pogorszenie w skalach motorycznych</p> <p>Uzyskane kamienie milowe rozwoju motorycznego należy rozumieć jako umiejętności zgodne z definicją WHO: samodzielne siedzenie, stanie bez podparcia, chodzenie bez podparcia, zdobyte w okresie przed podaniem leku oraz w dowolnym czasie po podaniu leku, a następnie utracone przez pacjenta w wyniku progresji choroby podstawowej (SMA).</p>	<p><i>Szybki efekt działania terapii genowej potwierdzony już: w pierwszym miesiącu od iniekcji - średni wzrost sprawności ruchowej w skali CHOP-INTEND (skala oceniająca 16 funkcji motorycznych dziecka), względem punktu początkowego</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>9,8 pkt w badaniu START,</li> <li>6,9 pkt w badaniu STRIVE-EU,</li> <li>W badaniach ocena w skali CHOP-INTEND po podaniu leku wzrosła o ponad 20 punktów,</li> <li>23,5 pkt. w badaniu STRIVE-EU,</li> <li>25 pkt. w badaniu START1,</li> </ul> <p><i>Pozwoliło to zdecydowanej większości pacjentów leczonych terapią genową na osiągnięcie kamieni milowych porównywalnych do rozwoju u zdrowych dzieci.</i></p>																														
<p>Brak osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego (dotyczy pacjentów przedobjawowych) uznaje się</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieuzyskanie umiejętności siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund w badaniu wykonanym metodą wg. WHO po osiągnięciu 12 miesiąca życia pacjenta i potwierdzone w ponownym badaniu przeprowadzonym po 15</li> </ul>	<p><i>Zastosowanie terapii genowej pozwala na zdecydowaną poprawę funkcji motorycznych pacjentów zarówno z objawami, jak i bez objawów choroby w momencie iniekcji OA, co pokazują wyniki badań klinicznych STRIVE-EU, START oraz SPRINT</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>100% dzieci z SMA 1, które otrzymały onasemnogen abeparwówek w stadium przedobjawowym choroby w badaniu SPRINT, osiągnęło pierwszorzędowny punkt końcowy dotyczący zdolności samodzielnego stania przez co najmniej 3 sekundy, a 93% samodzielnego chodzenia do 24 miesiąca życia,</li> <li>97% objawowych pacjentów z badania STRIVE-EU żyło i żaden z nich nie wymagał stałej wentylacji w 14</li> </ul>																														



	<p>miesiącu i:ycia pacjenta,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieuzyskanie umiejętności stania bez podparcia przez co najmniej 10 sekund w badaniu wykonanym metodą wg. WHO po osiągnięciu 20 miesiąca i:ycia pacjenta i potwierdzone w ponownym badaniu przeprowadzonym po 23 miesiącu życia pacjenta.</li> </ul>	<p>miesiącu życia,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>82% pacjentów osiągnęło <math>\geq 1</math> kamień milowy rozwoju motorycznego,</li> <li>87% pacjentów nie wymagało wsparcia żywieniowego,</li> <li>93% i 73% odpowiednio, osiągnęło powyższe kamienie milowe rozwoju ruchowego w badaniu SPR1NT w ramach normalnego okna rozwojowego określonego przez WHO.</li> </ul>
	<p>Długoterminowe analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii genowej onasemnogen abeparwówek</p> <p>Dane z 7,5-roczonej obserwacji pacjentów z badania START (LT-001) oraz 4,3-roczonej obserwacji z badań SPR1NT oraz STR1VE (LT-002) wskazują na utrzymującą się istotną i trwałą skuteczność kliniczną oraz brak nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa po jednorazowym podaniu dożylnym onasemnogenu abeparwówek.</p> <p>Rosnąca rola terapii genowej onasemnogen abeparwówek w leczeniu pacjentów z SMA została podkreślona w zaktualizowanym w bieżącym roku Europejskim Konsensusie dot. terapii genowej w SMA23, przygotowanym przez 19 ekspertów zajmujących się SMA, w którym m.in.:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ze względu na szybko postępujący charakter choroby podkreślono konieczność włączenia terapii genowej w czasie najkrótszym, jak to możliwe po potwierdzeniu diagnozy, z ewentualną możliwością zastosowania innych terapii modyfikujących przebieg choroby jako leczenia pomostowego do momentu podania onasemnogenu abeparwówek,</li> <li>w związku z publikacją kolejnych danych klinicznych świadczących o skuteczności i bezpieczeństwie, eksperci zdecydowali o zniesieniu wcześniejszego ograniczenia wagowego (13,5 kg), umożliwiając tym samym możliwość zastosowania terapii genowej onasemnogenem abeparwówek u pacjentów ważących do 21 kg.</li> </ol>	

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem 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. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 43), w leczeniu SMA obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- nusinersen (*nusinersenum*);
- rysdyplam (*risdiplamum*);
- onasemnogen abeparwówek (*onasemnogenum abeparvovecum*);

Powyższe leki dostępne są w ramach katalogu B (Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego), w ramach programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Aktualne zapisy programu dla leku Zolgensma obowiązują od września 2022 r.

Ponadto, leczenie farmakologiczne SMA obejmuje salbutamol (*salbutamolum*), stosowany pomocniczo (poza wskazaniami rejestracyjnymi). Lek jest refundowany w ramach katalogu A 1. (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) oraz katalogu E (Leki przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43b ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nusinersen (Spinraza, roztwór do wstrzykiwań, 12 mg),</li> <li>• Rysdyplam (Evrysdi, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml).</li> </ul>	<p><i>Wybór komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych. Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego w Polsce, opinii ekspertów klinicznych (raport SMA z 2022 r.) wynika, że komparatorem dla terapii genowej Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) we wnioskowanej populacji docelowej (spełniającej kryteria programu lekowego B.102.FM) jest nusinersen (Spinraza) oraz rysdyplam (Evrysdi). Powyższy wybór nusinersenu oraz rysdyplamu jako technologii alternatywnych dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu), jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ekspertów).</i></p>	<p>Wybór zasadny.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q z bialeliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku.	Inne niż kryteria włączenia.
Interwencja	Produkt leczniczy Zolgensma (roztwór do infuzji, 2 x 10 <sup>13</sup> vg/ml): onasemnogen abeparwówek (ON-A); stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem wg ChPL oraz zapisami programu lekowego B.102.FM. Pacjenci otrzymają nominalną dawkę wynoszącą 1,1 × 10 <sup>14</sup> vg/kg onasemnogenu abeparwówek. Całkowita objętość dawki ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta.	Inne niż kryteria włączenia.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>nusinersen (NUS) w dawce 12 mg (5 ml) na podanie, przeznaczony do podawania dooponowego poprzez nakłucie lędźwiowe; schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Spinraza (roztwór do wstrzykiwań);</li> <li>rysdyplam (RYS) przyjmowany doustnie raz na dobę po posiłku (zalecaną dobową dawkę ustala się według wieku i masy ciała pacjentów); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Evrysdi</li> </ul>	Inne niż kryteria włączenia.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od zdarzenia (zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej),</li> <li>przeżycie całkowite,</li> <li>osiąganie kamieni milowych rozwoju motorycznego,</li> <li>ocena postępu choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>w skalach: CHOP-INTEND, BSID-III (Bayley), HINE,</li> <li>status: oddechowy, odżywiania i rozwoju,</li> </ul> </li> <li>jakość życia.</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>	Inne niż kryteria włączenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania eksperymentalne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności;</li> <li>przeglądy systematyczne;</li> <li>badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy z grupą kontrolną (jeśli są dostępne),</li> <li>dane z ChPL, informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB, FDA, WHO-UMC oraz dane pochodzące z dodatkowych badań zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania onasemnogenu abeparwówek w SMA.</li> </ul>	Inne niż kryteria włączenia.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym);</li> <li>badania opublikowane w wersji pełnotekstowej</li> </ul>	Inne niż kryteria włączenia.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Cochrane Library, Embase przez Ovid oraz MEDLINE przez Ovid Jako datę wyszukiwania podano 18.12.2023 r.

Selekcji badań na wszystkich etapach dokonywało dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku niezgodności pomiędzy analitykami rozwiązywano je na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, Embase oraz MEDLINE przez Pubmed z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu wnioskodawcy zostały włączone:

- Populacja przedobjawowa:
  - Badania pierwotne:
    1. SPR1NT [REDACTED]
    2. NURTURE
    3. RAINBOWFISH
  - Badanie wtórne:
    - [REDACTED]
- Populacja objawowa:
  - Badania pierwotne:
    1. START
    2. STR1VE-US
    3. STR1VE-EU + LT-001
    4. ENDEAR
    5. SHINE
    6. FIREFISH
  - Badania wtórne:
    1. Ribero 2022,
    2. Bischof 2021,
    3. Bartoli 2020,
    4. Dabbous 2019.

Opis charakterystyki poszczególnych badań przedstawiono w rozdziale 4.1.3.1. niniejszej AWA.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Interwencje	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Objawy SMA</b>				
<p><b>START</b> (Mendell 2017, Al.-Zaidy 2019, Al.-Zaidy 2019b, Lowes 2019) <u>Źródło finansowania:</u> <u>AveXis</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ON-A 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niska dawka: 6,7 x 1013 vg/kg mc., jednorazowe podanie dożylnie</li> </ul> </li> <li>• ON-A 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wysoka dawka: 2,0 x 1014 vg/kg mc. (ekwiwalent dawki: 1,11 x 1014 vg/kg mc), jednorazowe podanie dożylnie</li> </ul> </li> </ul>	<p>Jednoośrodkowe, jednoramiennie, nierandomizowane badanie otwarte I fazy. Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwsza analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 4 stycznia 2016 roku);</li> <li>• Druga analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 15 września 2016 roku);</li> <li>• Trzecia analiza pośrednia: okres obserwacji: dzieci do wieku 13,6 miesięcy; (cut-off: 20 stycznia 2017 roku)</li> <li>• Czwarta analiza pośrednia: okres obserwacji: dzieci do wieku 20 miesięcy (cut-off: 7 sierpnia 2017 roku);</li> <li>• Finalna analiza: okres obserwacji: 24 mies. po podaniu terapii (cut-off: grudzień 2017r.</li> <li>• Liczba pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ON-A 1: 3</li> <li>○ ON-A 2: 12</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek ≤6 tyg. w dniu podania ON-A;</li> <li>• diagnoza SMA 1 zdefiniowana jako bialleliczna genu SMN1 (delecja lub mutacja punktowa) z 2 kopiami genu SMN2;</li> <li>• wystąpienie objawów choroby &lt;6 miesiąca życia;</li> <li>• hipotonia w ocenie klinicznej z opóźnieniem w motoryce ogólnej, słaba kontrola głowy, postawa z zaokrąglonymi ramionami oraz nadmierna ruchomość stawów.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od zdarzenia</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (brak zgonu)</li> <li>• kamienie milowe rozwoju motorycznego (<b>zgodnie z kryteriami BSID-III i WHO-MGRS</b>)</li> <li>• ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND</li> <li>• ocena rozwojowa wg skali BSID-III (Bayley'a)</li> <li>• utrzymanie zdolności do rozwoju;</li> <li>• status oddechowcy;</li> <li>• status odżywiania;</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>
<p><b>STRIVE-US</b> (Day 2021) <u>Źródło finansowania:</u> <u>AveXis</u></p>	<p>ON-A: 1,1 x 1014 vg/kg mc., jednorazowe podanie dożylnie</p>	<p>Wieloośrodkowe, jednoramiennie, nierandomizowane badanie otwarte III fazy. Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwsza analiza pośrednia: okres obserwacji bd (cut-off: 27 września 2018 roku)</li> <li>• Druga analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 31 grudnia 2018 roku)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &lt;6 miesięcy w dniu podania ON-A;</li> <li>• Diagnoza SMA 1 zdefiniowana jako bialleliczna genu SMN1 (delecja lub mutacja punktowa) z 1 lub 2 kopiami genu SMN2 (włącznie z mutacją genu SMN2 c.859G&gt;C);</li> <li>• Przeprowadzony test polykania przed podaniem ON-A;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niezależny siad ≥ 30 sekund (wg definicji BSID-III) oraz przeżycie wolne od zdarzenia (brak zgonu lub ciągłego wspomaganie wentylacji).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (brak zgonu);</li> <li>• kamienie milowe rozwoju motorycznego (<b>zgodnie z kryteriami BSID-III i WHO-MGRS</b>);</li> </ul>

Badanie	Interwencje	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Trzeci analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 28 stycznia 2019 roku)</li> <li>Czwarta analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 8 marca 2019 roku)</li> <li>Finalna analiza: okres obserwacji: bd (cut-off: 31 grudnia 2019 roku; data ostatniej wizyty pacjenta :12 listopad 2019).</li> <li>Liczba pacjentów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o ON-A: 22</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przebyte szczepienia wieku dziecięcego, okresowe szczepienie obejmujące paliwizumab zapobiegające infekcjom RSV;</li> <li>Zgoda rodziców lub prawnych opiekunów na udział w badaniu zgodnie z planem wizyt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND;</li> <li>ocena rozwojowa wg skali BSID-III (Bayley'a)</li> <li>utrzymanie zdolności do prawidłowego rozwoju</li> <li>status oddechowy</li> <li>status odżywiania</li> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul>
<p><b>STR1VE UE</b> (Mercuri 2021) <u>Źródło finansowania:</u> <u>AveXis</u></p>	<p>ON-A: 1,1 x 1014 vg/kg mc., jednorazowe podanie dożylnie</p>	<p>Wieloośrodkowe, jednoramienne, nierandomizowane badanie otwarte III fazy. Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwsza analiza pośrednia: okres obserwacji bd (cut-off: 27 września 2018 roku)</li> <li>Drużga analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 28 stycznia 2019 roku);</li> <li>Trzecia analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 8 marca 2019 roku)</li> <li>Czwarta analiza pośrednia: okres obserwacji: bd (cut-off: 31 maja 2019 roku)</li> <li>Finalna analiza: okres obserwacji: bd (cut-off: 11 września 2020 roku).</li> <li>Liczba pacjentów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o ON-A: 33</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &lt;6 miesięcy w dniu podania ON-A;</li> <li>diagnoza SMA 1 zdefiniowana jako bialleliczna genu SMN1 (delecja lub mutacja punktowa) z 1 lub 2 kopiami genu SMN2 (włącznie z mutacją genu SMN2 c.859G&gt;C);</li> <li>przeprowadzony test polykania przed podaniem ON-A;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niezależny siad ≥ 30 sekund (wg definicji BSID-III) oraz przeżycie wolne od zdarzenia (brak zgonu lub ciągłego wspomaganie wentylacji).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (brak zgonu);</li> <li>kamienie milowe rozwoju motorycznego (<b>zgodnie z kryteriami BSID-III i WHO-MGRS</b>);</li> <li>ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND;</li> <li>ocena rozwojowa wg skali BSID-III (Bayley'a)</li> <li>utrzymanie zdolności do prawidłowego rozwoju</li> <li>status oddechowy</li> <li>status odżywiania</li> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul>
<p><b>LT-001</b> (Mendell 2019a, Mendell 2019b, Mendell 2019c, Dabbous 2019, Mendell 2020) <u>Źródło finansowania:</u> <u>AveXis</u></p>	<p>W trakcie badania LT-001 nie stosowano ON-A (terapię genową zastosowano w ramach badania START).</p>	<p>Jednoośrodkowe obserwacyjne prospektywne badanie będące przedłużeniem badania START. Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>15 lat od momentu włączenia do badania (pierwsze 5 lat obejmuje coroczne wizyty, kolejne 10 lat obejmuje kontakt telefoniczny)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, którzy otrzymali terapię ON-A w ramach badania START;</li> <li>zgoda rodziców/prawnych opiekunów pacjenta oraz zdolność do uczestniczenia w procedurach zaplanowanych w badaniu, zgodnie z planem wizyt.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>długoterminowe bezpieczeństwo terapii.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od zdarzenia;</li> <li>przeżycie całkowite;</li> <li>kamienie milowe rozwoju motorycznego (<b>zgodnie z kryteriami WHO i Bayley</b>)</li> </ul>

Badanie	Interwencje	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Liczba pacjentów: ○ ON-A 1: 3 ○ ON-A 2: 10		oraz osiągnięcie nowych kamieni milowych <ul style="list-style-type: none"> <li>• status oddechowcy;</li> <li>• status odżywiania;</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>
<p><b>ENDEAR</b> (Finkiel 2017, Kuntz 2018) <u>Źródło finansowania:</u> <u>Biogen, Ionis Pharmaceuticals</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NUS w postaci ekwiwalentu dawki 12 mg podawany dooponowo (punkcja lędźwiowa) w dniach 1., 15., 29., 64. oraz dawki podtrzymujące w dniach 183. oraz 302. Objętość NUS była dopasowywana do wieku pacjenta oraz spodziewanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego w dniu podania dawki; dawkowanie zgodne z ChPL dla leku Spinarza</li> <li>• terapia pozorowana</li> </ul>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie badanie III fazy (zakończone).</p> <p>Hipoteza: supieriority z zastosowaniem pozorowanej procedury w grupie kontrolnej (sham-controlled)</p> <p>Okres leczenia: Czas trwania leczenia NUS wynosił od 6 do 442 dni.</p> <p>Mediana czasu trwania badania (leczenia) dla <i>cut-off</i>: 16.12.2016 r. wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 280,0 (zakres: 6-442) dni w grupie nusinersenu,</li> <li>• 187,0 (zakres 20- 423) w grupie kontrolnej pozorowanej.</li> </ul> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• do 394. dnia (±7 dni).</li> </ul> <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NUS: 80</li> <li>• terapia pozorowana: 41</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek ≤7 miesięcy w momencie badań przesiewowych;</li> <li>• genetyczna diagnoza 5qSMA (homozygotyczna delecja, heterozygotyczna delecja/mutacja punktowa genu SMN1) z 2 kopiami genu SMN2;</li> <li>• wystąpienie objawów choroby &lt;6 miesiąca życia;</li> <li>• odpowiednie odżywienie i nawodnienie (z lub bez gastrostomii) w opinii lekarza w momencie włączania do badania;</li> <li>• masa ciała ≥3 percentyla dla wieku, zgodnie z normami przyjętymi w danym kraju;</li> <li>• pacjenci pod odpowiednią opieką medyczną;</li> <li>• wiek ciążowy 37–42 tyg.;</li> <li>• zamieszkanie w odległości około 9 godz. jazdy od ośrodka uczestniczącego w badaniu;</li> <li>• zdolność do uczestniczenia w procedurach zaplanowanych w badaniu, odpowiednie wsparcie psychosocjalne rodzica/opiekuna pacjenta;</li> <li>• zgoda rodzica lub opiekuna pacjenta na udział w badaniu;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pozytywną odpowiedź w zakresie kamieni milowych rozwoju motorycznego (w skali HINE)</li> <li>• czas wolny od zdarzenia (EFS, ang. event-free survival) – definiowany jako czas do zgonu lub wystąpienia konieczności zastosowania stałej wentylacji (tracheostomia lub wspomaganie oddychania ≥16 godz. Na dobę przez &gt;21 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby.)</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena postępu choroby <b>wg skali CHOP-INTEND, HINE</b> (osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego),</li> <li>• odsetek żyjących pacjentów,</li> <li>• odsetek pacjentów niewymagających stałej wentylacji,</li> <li>• odsetek pacjentów z poprawą wyniku testu mierzącego CMAP,</li> <li>• czas wolny od zdarzenia (EFS) – w podgrupie pacjentów, których czas trwania choroby był niższy lub wyższy niż mediana,</li> <li>• ocena parametrów wzrostowych (masa ciała, wzrost, obwód klatki piersiowej, obwód ramienia, stosunek obwodów głowy i klatki piersiowej),</li> <li>• liczba ciężkich zdarzeń oddechowych,</li> <li>• liczba godzin wspomaganie oddechu,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• farmakokinetyka,</li> <li>• immunogeniczność.</li> </ul>

Badanie	Interwencje	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>SHINE</b> (Castro 2018a (poster), Castro 2018b, Finkiel 2018, Finkiel 2019a, Finkiel 2019b, Castro 2020a, Castro 2020b [140], Darras 2020a, Servais 2021, Finkiel 2020a, Finkiel 2020b, Tulinius 2022, Sumner 2023, Servais 2021, Darras 2020b), Castro 2020c, Castro 2020d, Darras 2020c)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <u>Biogen.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NUS zgodnie ze schematem dawkowania przyjętym w badaniu ENDEAR</li> </ul>	<p>Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie nierandomizowane otwarte, III fazy, będące przedłużeniem m.in. badania ENDEAR</p> <p>Okres leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5 lat</li> </ul> <p>Okres obserwacji (daty cut-off dla 4 analiz okresowych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DCO: 30 czerwca 2017 r. z medianą czasu trwania badania: 9,2 mies.</li> <li>DCO: 15 października 2018 r. – z medianą czasu trwania badania: 997,5 dni (zakres: 6-1517 dni)</li> <li>DCO: 27 sierpnia 2019 r. – z medianą czasu trwania badania wynoszącą 35,4 mies. (zakres: 3,4-45,4 mies.) dla pacjentów kontynuujących leczenie NUS (ENDEAR/SHINE);</li> <li>DCO: 19 sierpnia 2021 r. – z medianą czasu trwania badania wynoszącą 5,3 lat (zakres: 0-7,0 lat) (poster Tulinius 2022).</li> </ul> <p>Liczba pacjentów: 89</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ukończenie badania dotyczącego terapii NUS w SMA, zgodnie z protokołem badania lub w wyniku decyzji sponsora (przedwczesne zakończenia badania) w ciągu ostatnich 16 tyg.;</li> <li>zgoda rodziców/prawnych opiekunów pacjenta.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>długoterminowe bezpieczeństwo terapii (na podstawie AEs i/lub SAEs oraz liczbie pacjentów z nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych i EKG, parametrów związanych z czynnościami życiowym, parametrów wzrostowych, parametrów neurologicznych, parametrów koagulacyjnych oraz zmiany stosowanych leków względem wartości wstępnych);</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pozytywną odpowiedź w zakresie kamieni milowych rozwoju motorycznego (<b>w skali HINE-2, WHO, CHOP-INTEND, WHO, RULM, 6MWT</b>),</li> <li>czas wolny od zdarzenia (EFS, ang. event-free survival) – definiowany jako czas do zgonu lub wystąpienia konieczności zastosowania stałej wentylacji,</li> <li>czas przeżycia całkowitego,</li> <li>ocena skrzywienia kręgosłupa metodą Cobba,</li> <li>odsetek pacjentów niewymagających stałej wentylacji,</li> <li>odsetek pacjentów z poprawą wyniku testu mierzącego CMAP,</li> <li>ocena parametrów wzrostowych (wzrost, obwód głowy, obwód klatki piersiowej, obwód ramienia),</li> <li>liczba ciężkich zdarzeń oddechowych.</li> </ul>
<p><b>FIREFISH</b> (Baranello 2021, Darras 2021, Masson 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <u>Hoffmann-La Roche</u></p>	<p><b>Część 1</b> – etap eskalacji dawki: chorych przydzielono do 2 kohort (kohorta A: 4 pts. oraz kohorta B: 17 pts.), stosując stratyfikację ze względu na wysokość przyjmowanej dawki ryśdyplamu (chorzy przydzieleni do kohorty B otrzymywali ryśdyplam w dawce zgodnej z ChPL Evrysdi);</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, otwarte, fazy II</p> <p>Okres leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>część 1: 12 miesięcy (cut-off: 27 luty 2019 r.)</li> <li>część 2: 24 miesiące (cut-off: 12.11.2020 r.)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 28 dni (1 miesiąc) życia do 210 dni (7 miesięcy włącznie) w momencie rejestracji do badania (pierwsze trzy niemowlęta włączone do badania były w wieku od 150 dni (5 miesięcy) do 210 dni (7 miesięcy), a pierwsze niemowlę włączone do badania musiało także</li> </ul>	<p><b>Część 1 badania FIREFISH</b></p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki i farmakodynamiki ryśdyplamu oraz określenia stosowanej dawki w części 2 badania.</li> </ul>



Badanie	Interwencje	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kohorta 1:</li> <li>• kohorta 2:</li> </ul> <p><b>Część 2-</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu – włączono niemowlęta z kohorty B, biorące udział w części 1 badania i otrzymujące rysdyplam od 12 mies.</p>	<p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• część 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DCO: 27 lutego 2019 r. – 12 miesięcy badania (mediana wieku pacjentów: 17,7 mies.; mediana czasu trwania leczenia RYS: 14,8 mies. (zakres: 0,6–26,0))</li> </ul> </li> <li>• część 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DCO: 14 listopada 2019 r. – 12 miesięczny okres leczenia (analiza okresowa); publikacja Darras 2021;</li> <li>○ DCO: 12 listopada 2020 r. – 24 miesięczny okres leczenia (finalna analiza); publikacja Masson 2022.</li> </ul> </li> </ul> <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• część 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kohorta B: 17</li> </ul> </li> <li>• część 2: 41</li> <li>• część 2 (kohorta B część 1): 58</li> </ul>	<p>spełniać kryterium masy ciała, które wynosiło 7 kg);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek ciążowy wynoszący od 37 do 42 tygodni;</li> <li>• potwierdzona diagnoza autosomalnego recesywnego SMA 5q (obecność delekcji homozygotycznej stwierdzonej za pomocą badania genetycznego lub stwierdzenie heterozygotyczności albo obecność objawów lub oznak SMA typu 1, które wystąpiły po 28 dniach, ale przed ukończeniem 3 m-ca życia);</li> <li>• obecność 2 kopii genu SMN2 (potwierdzone centralnie);</li> <li>• masa ciała <math>\geq</math> 3 percentyla właściwego dla wieku i zgodnie z wytycznymi właściwymi dla poszczególnych krajów;</li> <li>• odpowiedni stan odżywienia i nawodnienia (z lub bez gastrostomii) w czasie wizyty kwalifikacyjnej (w opinii badacza);</li> <li>• odpowiednio wyleczone z ostrych chorób w czasie wizyty kwalifikacyjnej i w stanie uznanym przez badacza za wystarczająco dobry do wzięcia udziału w badaniu;</li> <li>• stosowanie leczenia uznanego za standardowe dla danego kraju / lokalizacji chorego;</li> <li>• możliwość przemieszczania się do wyznaczonych ośrodków badawczych przez cały czas trwania badania oraz zgodnie z częstością wymaganych wizyt (w ocenie badacza);</li> <li>• ustabilizowana sytuacja domowa chorego i obecność stałego opiekuna;</li> <li>• zdolność do ukończenia procedur badawczych, pomiarów i wizyt, a także uzyskiwanie</li> </ul>	<p><b>Część 2 badania FIREFISH</b></p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osiągnięcia kamienia milowego: samodzielny siad <math>\geq</math>5 sek. (siedzenie bez podparcia wg skali BSID-III)</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowite przeżycie</li> <li>• przeżycie wolne od zdarzeń (konieczności stosowania trwałej wentylacji);</li> <li>• osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego (<b>wg kryteriów HINE-2, BSID-III</b>);</li> <li>• ocena postępu choroby wg CHOP-INTEND;</li> <li>• status oddechowy, karmienia, przełykania,</li> <li>• hospitalizacje (liczbę nocy spędzonych w szpitalu oraz liczbę hospitalizacji/pacjentorok),</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> <li>• złożony mięśniowy potencjał czynnościowy (CMAP).</li> </ul>

Badanie	Interwencje	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			odpowiedniego wsparcia psychospołecznego od rodziny lub opiekuna (w ocenie badacza)	
<b>Przedobjawowy SMA</b>				
<p><b>SPR1NT</b> (Straus 2022) <u>Zródło finansowania:</u> <u>Novartis Gene Therapies</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ON-A: 1,11 x 10<sup>14</sup> vg/kg mc., jednorazowe podanie dożylnie</li> </ul>	<p>Wieloośrodkowe, badanie jednoramiennie typu open label otwarte III fazy</p> <p>Okres obserwacji (DCO: czerwiec 2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja z 2 kopiami genu SMN2: 18 mies. po podaniu</li> <li>populacja z 3 kopiami genu SMN2: 24 mies. po podaniu</li> </ul> <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ON-A (2 kopie genu SMN2): 14</li> <li>ON-A (3 kopie genu SMN2): 15</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≤6 tyg. (≤42 dni) w dniu podania ON-A;</li> <li>zdolność do przetykania płynów udowodniona z wykorzystaniem formalnego przyłóżkowego testu przetykania;</li> <li>CAMP ≥2 mV;</li> <li>wiek ciążowy 35-42 tyg.;</li> <li>bialleliczna mutacja SMN1 (włącznie z mutacją genu SMN2 c.859G&gt;C);</li> <li>2 lub 3 kopie SMN2;</li> <li>aktualne informacje na temat szczepień, obejmujące profilaktykę paliwizumabem (Synagis)</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w populacji z 2 kopiami genu SMN2 była umiejętność siedzenie bez podparcia przez 30 sekundy wg definicji BSID-III,</li> <li>w populacji z 3 kopiami SMN2 umiejętność stania przez ≥ 3 sekundy wg definicji WHO-MGRS.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego innych niż zdefiniowane w ramach głównych punktów końcowych (<b>wg definicji BSID-III: samodzielne stanie ≥3 sekund, kontrola głowy ≥ 3 sekund, obracanie z tyłu na boki, stanie z podparciem, rączkowanie ≥ 5 stóp, podciąganie do stania, chód z podparciem, samodzielne stanie ≥ 3 sekund; wg definicji WHO-MGRS: samodzielny siad, rączkowanie, stanie z podparciem, chód z podparciem, samodzielnie stanie, samodzielny chód</b>)</li> <li>przeżycie wolne od zdarzenia</li> <li>przeżycie całkowite</li> <li>status oddechowy oraz odżywiania</li> <li>utrzymanie prawidłowej masy ciała</li> <li>ocena zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali CHOP INTEND</li> <li>zachowanie zdolności do prawidłowego rozwoju</li> <li>karmienie doustne</li> <li>ocena rozwojowa w skali BSID-III</li> <li>wynik skalowany ≥ 4 w neurorozwojowej skali BSID-III</li> <li>złożony mięśniowy potencjał czynnościowy (CMAP)</li> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul>

Badanie	Interwencje	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>NURTURE</b> (De Vivo 2019, Crawford 2023) <u>Źródło finansowania:</u> <i>Biogen</i></p>	<p>Nusinersen (NUS) w dawce 12 mg podawany dooponowo (punkcja lędźwiowa) w dniach 1., 15., 29., 64. oraz dawki podtrzymujące co 119 dni przez 5 lat; dawkowanie zgodne z ChPL dla leku Spinarza</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, otwarte, II fazy. Okres obserwacji: • Około 8-letni okres obserwacji (w tym 5-letni okres leczenia) Liczba pacjentów: • NUS ogółem: 25 • NUS 2 kopie: 15 • NUS 3 kopie: 10</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek ≤6 tyg. w dniu podania pierwszej dawki NUS;</li> <li>• Złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia: CAMP ≥1 mV;</li> <li>• Wiek ciążowy 37-42 tyg. w przypadku ciąży pojedynczych, 34-42 tyg. w przypadku ciąży bliźniaczych;</li> <li>• Genetyczna diagnoza 5qSMA (homozygotyczna delecja, heterozygotyczna delecja lub mutacja genu SMN1);</li> <li>• 2 lub 3 kopie genu SMN2.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do zgonu lub interwencji oddechowej, zdefiniowanej jako inwazyjna lub nieinwazyjna wentylacja przez ≥6 godz. dziennie przez przynajmniej 7 kolejnych dni</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• czas do zgonu lub interwencji oddechowej, zdefiniowanej jako inwazyjna lub nieinwazyjna wentylacja przez ≥6 godz. dziennie przez przynajmniej 7 kolejnych dni,</li> <li>• czas do zgonu lub konieczności ciągłej wentylacji mechanicznej (≥16 godz. dziennie przez ≥21 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub tracheostomia),</li> <li>• czas do zgonu lub wentylacji mechanicznej (przynajmniej 6 godz. dziennie przez 1 lub co najmniej 2 kolejne dni lub tracheostomia),</li> <li>• odsetek pacjentów, u których wystąpiły kliniczne objawy SMA w 13. oraz 24. mies. życia,</li> </ul>

Badanie	Interwencje	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
				<ul style="list-style-type: none"> <li>osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego (<b>w skali HINE, zgodnie z definicjami WHO</b>),</li> <li>ocena postępu choroby,</li> <li>ocena parametrów wzrostowych,</li> <li>status oddechowy, żywieniowy,</li> <li>stężenie NUS w osoczu oraz płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF),</li> <li>poziom neurofilamentu pNF-H w osoczu oraz płynie mózgowo-rdzeniowym</li> </ul>
<p><b>RAINBOWFISH</b> (postery konf.: Finkel 2023a, Finkel 2023b, Palfreeman 2023, Finkel 2022a, Finkel 2022b, Finkel 2022c, Finkel 2022d, Servais 2022, Bertini 2021, Finkel 2021a, Finkel 2021b, Finkel 2021c) <u>Źródło finansowania: F. Hoffmann–La Roche</u></p>	<p>Rysdyplam podawano doustnie raz dziennie; dawka: 0,2 mg/kg. Chorzy niezdolni do połknięcia badanego leku i posiadający zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny in situ, otrzymywali RYS bolusem przez rurkę. Wszyscy chorzy otrzymują rysdyplam doustnie raz dziennie przez 2 lata. Wysokość dawki zostanie dobrana w ten sposób, aby osiągnąć dawkę 2000 ng/mL (dawkę można dostosowywać w zależności od wzrostu i rozwoju niemowląt); dawkowanie zgodne z ChPL dla leku Evrysdi.</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, otwarte, II fazy. Okres obserwacji: • około 5-letni okres obserwacji (w tym 2-letni okres leczenia); planowany czas trwania badania – do 5 lat od włączenia ostatniego chorego do badania Liczba pacjentów: • RYS (ogółem): 26 • RYS (2 kopie): 8 • RYS (3 kopie): 13 • RYS (≥4 kopie): 5</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 1 dnia do 6 tygodni (42 dni) w momencie przyjęcia pierwszej dawki RYS (w przypadku pierwszego niemowlęcia włączonego do badania, wymagany wiek wynosił 7 dni);</li> <li>wiek ciążowy wynoszący 37–42 tyg. lub 34–42 w przypadku ciąży bliźniaczej;</li> <li>masa ciała ≥3 centyla dla danego wieku;</li> <li>potwierdzona diagnoza autosomalnego recesywnego SMA 5q (w tym potwierdzenie delecji homozygotycznej lub heterozygotycznej złożonej, która pozwala przewidzieć utratę funkcji genu SMN1);</li> <li>brak przedmiotowych i podmiotowych objawów SMA podczas badania przesiewowego lub na początku badania, które w opinii badacza silnie świadczą o występowaniu SMA;</li> <li>odpowiedni stan odżywienia i nawodnienia w czasie badania przesiewowego (w opinii badacza);</li> <li>odpowiednio wyleczone z ostrych chorób w czasie wizyty kwalifikacyjnej i w stanie uznanym przez badacza za wystarczająco</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetki pacjentów, które osiągnęły samodzielne siedzenie przez 5 sekund w 12 miesiącu wg skali BSID-III (Gross Motor Scale, Item 22) w populacji pacjentów I-rzędowej oceny skuteczności (tj. pacjenci z 2 kopiami SMN2 oraz amplitudą CMAP ≥1,5 mV; N=5)</li> <li>Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona u wszystkich pacjentów (N=26 pts.): częstość występowania: zgonów, zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, u których rozwinęły się kliniczne objawy SMA;</li> <li>przeżycie oraz zastosowanie stałej wentylacji;</li> <li>ocena osiągniętych kamieni milowych rozwoju motorycznego <b>w skali: HINE-2, BSID-III;</b></li> <li>ocena w skali CHOP-INTEND;</li> </ul>

Badanie	Interwencje	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			dobry do wzięcia udziału w badaniu; <ul style="list-style-type: none"> <li>• możliwość przemieszczania się do wyznaczonych ośrodków badawczych przez cały czas trwania badania oraz zgodnie z częstotliwością wymaganych wizyt (w ocenie badacza); zdolność do ukończenia procedur badawczych, pomiarów i wizyt, a także uzyskiwanie odpowiedniego wsparcia psychospołecznego od rodziny lub opiekuna (w ocenie badacza);</li> <li>• gotowość rodzica (lub opiekuna) do rozważenia umieszczenia zgłębnika nosowo-żołądkowego, nosowo-jelitowego lub gastrostomijnego podczas badania, jeśli jest to zalecane przez badacza;</li> <li>• gotowość rodzica (lub opiekuna) do zastosowania wentylacji nieinwazyjnej podczas badania, jeśli jest to zalecane przez badacza.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdolność polykania oraz karmienia doustnego.</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 16.3 oraz 16.4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 16.5, 16.7, 16.8 AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy


Parametr	Charakterystyka				
	Ribero 2022	Bischof 2021	Bartoli 2020	Dabbous 2019	
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.	
Data wyszukiwania	do 01 marca 2021 r.	do 3 marca 2020 r.	brak danych (nie później niż do 2020 r.) <sup>^^</sup>	brak danych (nie później niż do 2019 r.) <sup>^^</sup>	
Włączone badania w ramach analiz MAIC <sup>1</sup> lub w zestawieniu danych <sup>2</sup> [liczba pacjentów]	Objawowy SMA: <b>ON-A:</b> STR1VE-US [N=22] <b>RYS:</b> FIREFISH [N=58]	Objawowy SMA: <b>ON-A:</b> START [N=12], STR1VE-US [N=22] <b>NUS:</b> ENDEAR + SHINE [N=80]	Objawowy SMA: <b>ON-A:</b> przedłużona faza START – LT-001 [N=10] <b>NUS:</b> CS3A* oraz ENDEAR [N=17]	Objawowy SMA: <b>ON-A:</b> START [N=80] <b>NUS:</b> ENDEAR [N=12]	

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej Wnioskodawcy badania włączone do AKL oceniono:

- badania jednoramienne: za pomocą skali NICE
- przeglądy systematyczne za pomocą skali AMSTAR 2
- badania randomizowane za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.

Ocena badań jednoramiennych wg Wnioskodawcy:

- badanie SPR1NT : 7/8 punktów w skali NICE,  

- badanie NURTURE: 7/8 punktów w skali NICE,
- badanie RAINBOWFISH: 7/8 punktów w skali NICE,
- badanie START: 6/8 punktów w skali NICE,
- badanie LT-001: 6/8 punktów w skali NICE,
- badanie STR1VE-US: 7/8 punktów w skali NICE,
- badanie STR1VE-UE: 7/8 punktów w skali NICE,
- badanie SHINE: 7/8 punktów w skali NICE,
- badanie FIREFISH: 7/8 punktów w skali NICE.

Badanie ENDAER Wnioskodawca ocenił jako niosące pewne zastrzeżenia w ryzyku popełnienia błędu systematycznego. Obniżenie jakości badania oceniono w ramach domeny 1 dotyczącej ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji.

Badania wtórne Ribero 2022 oraz Bischof 2021 zostały ocenione przez Wnioskodawcę jako krytycznie niskiej wiarygodności wg skali AMSTAR 2. Z kolei publikacje Bartoli 2020 oraz Dabbous 2019 zdaniem autorów nie spełniały kryteriów przeglądu systematycznego i w związku z tym ocena wiarygodności wg AMSTAR nie została przeprowadzona.

Zdaniem Analityków Agencji ocena badań została przeprowadzona prawidłowo.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *„Brak grupy kontrolnej oraz mała populacja pacjentów we włączonych badaniach – wnioskowanie na temat efektywności klinicznej ocenianej interwencji przeprowadzono w oparciu o opublikowane, głównie wieloośrodkowe, jednoramienne badania kliniczne, w którym wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia przyjmowali jednorazowo ON-A. Powyższe ograniczenie metodyki badania w zakresie braku grupy kontrolnej oraz liczebności populacji (w świetle analizowanej jednostki chorobowej jaką jest SMA (choroba ultrazadka; populacja pediatryczna)) jest jak najbardziej uzasadnione. Podobnie większość badań dla komparatorów (NURTURE, SHINE, FIREFISH, RAINBOWFISH) to również próby jednoramienne, bez aktywnych grup kontrolnych (wyjątek stanowi 1 badanie RCT dla NUS: ENDEAR).”*

*Produkt leczniczy Zolgensma z 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 ultrazadki 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.”*

- *„Brak zaślepienia badań – większość włączonych badań (wyjątek badanie dla NUS: ENDEAR, w którym zastosowano podwójne zaślepienie) było prowadzonych metodą otwartej próby (open-label). Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy, pacjentów/rodziców, czy oceniających punkty końcowe może wpływać na obniżenie wiarygodności badania. Wydaje się jednak, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym*

stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie (skale BSID-III, WHO, HINE-2) i progresji choroby (OS, EFS). Należy jednak podkreślić, iż zastosowanie zaślepienia we wnioskowanej populacji pacjentów nie jest powszechną praktyką ze względów etycznych.”

- „W zidentyfikowanym badaniu STRIVE AP, oceniającym efektywność terapii ON-A w populacji pacjentów z SMA typu 1 uwzględniono dano wyłącznie dla 2 pacjentów, ponadto niniejsza próba kliniczna dostępna jest wyłącznie w postaci danych w rejestrze klinicznym

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami uznanymi tj. nusinersenem oraz rysdyplamem populacji docelowej. Analiza główna została oparta o jakościowe porównanie. Ponadto przedstawiono wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych, w których przeprowadzono porównania pośrednie z lub bez dopasowania. Żaden z odnalezionych przeglądów systematycznych nie zawierał danych aktualnych na dzień złożenia w wniosku (w szczególności w zakresie danych z badań klinicznych dla ocenianych interwencji).

*Ocena heterogeniczności badań – populacja przedobjawowa*

Badania RAINBOWFISH, SPR1NT, NURTURE.

W badaniu SPR1NT włączano dzieci z obecnością 2 lub 3 kopii SMN 2, z kolei w badaniu RAINBOWFISH nie było ograniczeń pod względem ilości kopii genu SMN2.

Badania włączone do analizy różniły się fazą badania:

- badanie SPR1NT badanie III fazy
- badanie RAINBOWFISH badani II fazy
- badanie NURTURE: badanie II fazy

Różnice pomiędzy badaniami w okresie obserwacji:

- badanie SPR1NT 18 miesięcy od podania (2 kopie genu SMN2), 24 miesiące od podania (3 kopie genu SMN2)
- badanie RAINBOWFISH: 12 miesięcy
- badanie NURTURE: 4,9 roku

Różnice w definicji kamieni milowych rozwoju ruchowego:

- badanie SPR1NT: definicja wg WHO-MGRS, definicja w skali BSID–III (Bayle’a),
- badanie RAINBOWFISH: definicja wg WHO-MGRS, definicja w skali BSID–III (Bayle’a),
- badanie NURTURE: WHO.

Różnice w ocenie postępów choroby wśród pacjentów:

- badanie SPR1NT: skala CHOP-INTEND, BSID-III,
- badanie RAINBOWFISH: CHOP-INTEND, BSID-III,
- badanie NURTURE: CHOP-INTEND, HINE 2.

Do badania RAINBOWFISH włączano pacjentów z brakiem objawów SMA, z kolei do badania SPR1NT pacjentów z objawowym SMA. Pacjenci w badaniu SPR1NT z dwoma kopiami SMN2 w momencie podania terapii ON-A byli nieznacznie młodsi, niż pacjenci w badaniu w RAINBOWFISH momencie podania pierwszej dawki RYS (mediana 21,0 dnia życia vs 23,5 dnia życia). Z kolei w przypadku kohorty z 3 kopiami SMN2 pacjenci w grupie ON-A byli nieznacznie starsi, niż pacjenci w grupie RYS (mediana 32,0 dnia vs 28,0 dnia). Do badania SPR1NT włączano pacjentów, którzy posiadają zdolność do przełykania płynów (na podstawie formalnego przyłóżkowego testu przełykania). Brak powyższego kryterium włączenia w przypadku badania RAINBOWFISH.



Pomiędzy badaniami SPR1NT i NURTURE zidentyfikowano różnice w kryteriach włączenia w zakresie przyjętego progu złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia (CMAP): w badaniu SPR1NT włączano dzieci z CMAP  $\geq 2$  mV, natomiast w badaniu NURTURE  $\geq 1$  mV. Pacjenci w badaniu SPR1NT w momencie podania terapii byli nieznacznie starsi, niż pacjenci w badaniu NURTURE w momencie podania pierwszej dawki NUS. Do oceny rozwoju funkcji motorycznych dzieci z 2 lub 3 kopiami SMN2 leczonych ON-A stosowano dodatkowo skalę BSID-III (Bayley), natomiast wśród dzieci otrzymujących NUS skalę HINE-2.

Podsumowując, analizowane próby kliniczne nie są w pełni homogenne pod względem analizowanej populacji oraz zastosowanych okresów obserwacji.

Szczegółowa ocena heterogeniczności badań została przedstawiona w rozdz. 6.2., 7.2., AKL Wnioskodawcy.

#### *Ocena heterogeniczności badań – populacja objawowa*

Badania START, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU, FIREFISH.

Populację docelową w badaniach dla ocenianej interwencji oraz komparatora (RYS) stanowili pacjenci w wieku  $\leq 6$  mies. w dniu podania ON-A (START, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU) lub  $\leq 7$  miesięcy życia w momencie rejestracji do badania FIREFISH z potwierdzoną diagnozą SMA1 zdefiniowana jako obecność biallelicznej mutacji genu SMN1. Do wszystkich włączonych badań w ramach analizy populacji objawowej SMA włączano pacjentów z 2 kopiami genu SMN 2.

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania FIREFISH dla RYS była wyższa (około 5,5 mies.) w porównaniu z pacjentami z badań dla ON-A w momencie przyjęcia dawki leku (mediana 3,4–4,1 mies.).

Badania włączone do analizy różniły się fazą badania:

- badanie START: I faza;
- badanie LT-001: przedłużenie badania START;
- badanie STR1VE-US: III faza;
- badanie STR1VE-EU: III faza;
- badanie FIREFISH: II faza.

Różnice pomiędzy badaniami w okresie obserwacji:

- badanie START: po 24 mies. od podania ON-A (cut-off: 14 grudzień 2017 r.);
- badanie LT-001: mediana 4,8 roku po podaniu leku (cut-off: 11 czerwiec 2020 r.) przedstawiona w publikacji Mendell 2021 oraz 83,5 mies. po podaniu leku (cut-off: 23 maj 2022 r.) przedstawiona m.in. w abstrakcie Mendell 2023;
- badanie STR1VE-US: osiągnięcie 18 mies. życia (cut-off: 31 grudnia 2019 r.);
- badanie STR1VE-EU: osiągnięcie 18 mies. życia (cut-off: 11 wrzesień 2020 r.);
- badanie FIREFISH: 24 miesiące (cut-off: 12.11.2020 r.) z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą 27,7 mies (IQR: 25,1-32,0 mies.) oraz kontynuowanie podczas fazy rozszerzonej badania (faza extension); dostępne wyniki dla 48 mies. (cut-off: 22 listopad 2022 r.).

Różnice w definicji kamieni milowych rozwoju ruchowego:

- badanie START: BSID-III i WHO-MGRS
- badanie LT-001: BSID-III i WHO-MGRS
- badanie STR1VE-US: BSID-III i WHO-MGRS
- badanie STR1VE-EU BSID-III i WHO-MGRS
- badanie FIREFISH: HINE-2, BSID-III;

Różnice w zakresie do zdefiniowanych I-rzędowych punktów końcowych:

Dla ON-A:

- w badaniu START: bezpieczeństwo terapii ON-A, a w jego przedłużeniu LT-001: długoterminowe bezpieczeństwo ON-A,
- w badaniu STR1VE-US: osiągnięcie kamienia milowego: samodzielny siad  $\geq 30$  sek. (wg skali BSID-III),
- w badaniu STR1VE-EU: osiągnięcia kamienia milowego: samodzielny siad  $\geq 10$  sek. (wg skali WHO),

Dla RYS:

- w badaniu FIREFISH: osiągnięcia kamienia milowego: samodzielny siad  $\geq 5$  sek. (siedzenie bez podparcia wg skali BSID-III).

Różnice w ocenie postępów choroby wśród pacjentów:

- badanie START: CHOP-INTEND oraz BSID-III (Bayley);
- badanie LT-001: CHOP-INTEND oraz BSID-III (Bayley);
- badanie STR1VE-US: CHOP-INTEND oraz BSID-III (Bayley);
- badanie STR1VE-EU: CHOP-INTEND oraz BSID-III (Bayley);
- badanie FIREFISH: CHOP-INTEND, HINE-2 oraz BSID-III (Bayley).

Badania włączone do oceny skuteczności ON-A w populacji objawowej SMA charakteryzowały się zbliżoną liczebnością próby.

Szczegółowa ocena heterogeniczności badań została przedstawiona w rozdz. 9.2 AKL Wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak badań head-to-head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Zolgensma (onasemnogen abeparwovek, ON-A) z wybranymi komparatorami – nusinersenem (NUS) oraz rysdyplamem (RYS) i związana z tym konieczność przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego, z wszystkimi jego konsekwencjami.
  - Wnioskowanie na podstawie ww. zestawienia danych ON-A vs NUS oraz ON-A vs RYS w obu przedstawionych populacjach (pacjentów objawowych oraz przedobjawowych) jest obciążone niepewnością ze względu na stwierdzoną heterogeniczność, jak również brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników.
- **Mając na uwadze fakt, że porównania pośrednie bez dostosowania cechują się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością, dodatkowo przedstawiono porównania pośrednie z dopasowaniem populacji wyjściowych (MAIC) w oparciu o analizy opublikowane (Riberio 2022, Bischof 2021, Bartoli 2020, Dabbous 2019) lub [redacted]**
- „Brak możliwości zestawienia danych ON-A vs RYS dla oceny bezpieczeństwa z wyodrębnieniem osobnych wyników dla kohorty z 2 lub 3 kopiami SMN2 (brak odpowiednich danych po stronie komparatora).”
- „Autorzy analizy klinicznej w uzasadnionych przypadkach podjęli decyzję o włączeniu do analizy badań dostępnych również w formie doniesień konferencyjnych (tj. prezentacja, poster, abstrakt, plakat itp.), dla których dostępne były dodatkowe dane (udostępnione przez Zleceniodawcę/materiały AOTMiT). Aktualnie wyniki badań pierwotnych STR1VE-AP dla ON-A oraz RAINBOWFISH dla RYS nie zostały opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej. Podobnie brak publikacji pełnotekstowej dotyczy długoterminowego, trwającego badania [redacted] dla ON-A.
  - Badanie STR1VE-AP zostało już zakończone, ale wyniki końcowe nie zostały opublikowane, zarówno w postaci publikacji pełnotekstowych, jak i doniesień konferencyjnych. Aktualnie dostępnym źródłem danych badania STR1VE-AP są wyniki przedstawione w rejestrze ClinicalTrials.gov (NCT03837184) oraz [redacted] Powyższy brak publikacji (pomimo zakończenia badania) może być podyktowany bardzo małą wielkością próby wynoszącą zaledwie 2 pacjentów pochodzących z 1 ośrodka na Tajwanie.

*W związku z czym, jego wyniki nie zostały uwzględnione w analizie głównej niniejszego raportu (tj. zestawieniu danych ON-A vs NUS, RYS), a jedynie włączone do analizy uzupełniającej i przedstawione w Załączniku 16.7.*

- *Natomiast, w przypadku próby RAINBOWFISH dla RYS zakończony został już etap rekrutacji pacjentów do badania oraz dostępne są dane dla finalnej liczby pacjentów – 26 pacjentów. Badanie RAINBOWFISH stanowiło również podstawę dopuszczenia leku do obrotu w UE w analizowanej populacji docelowej pacjentów przedobjawowych z SMA oraz było przedmiotem oceny AOTMiT<sup>4</sup>.*



---

<sup>4</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7556-152-2021-zlc> [dostęp 18.07.2024]

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Populacja przedobjawowa

##### Przeżycie wolne od zdarzeń

W żadnym z badań włączonych do przeglądu nie zaobserwowano zdarzeń zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej w okresie obserwacji.

Tabela 13. Przeżycie wolne od zdarzenia w populacji z przedobjawowym SMA (SPR1NT, RAINBOWFISH, LT-002, NURTURE)

Przeżycie wolne od zdarzenia	ON-A				NUS		RYS
	SPR1NT		[REDACTED]		NURTURE		RAINBOWFISH
	DCS: czerwiec 2021		[REDACTED]		Cut-off: 29 marzec 2019		Cut-off: 20.02.2023
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	[REDACTED]	[REDACTED]	2 kopie SMN2 [N=15]	3 kopie SMN2 [N=10]	≥2 kopie SMN2^^ [N=26]
Brak zgonu i konieczności stałej wentylacji mechanicznej, n/N (%)	14/14 (100)	15/15 (100)	[REDACTED]	[REDACTED]	15/15 (100)	10/10 (100)	bd
Brak zgonu, n (%)	14 (100)	15 (100)	[REDACTED]	[REDACTED]	15 (100)	10 (100)	26 (100)
Brak konieczność stałej wentylacji mechanicznej, n (%)	14 (100)	15 (100)	[REDACTED]	[REDACTED]	15 (100)	10 (100)	bd

##### Kamienie milowe rozwoju motorycznego

##### ONA-A vs. RYS

W grupie pacjentów stosujących ON-A zarówno z 2 jak i 3 kopiami genu SMN2 odsetek pacjentów z samodzielnym siadaniem (tylko w grupie z 2 kopiami genu SMN2), staniem z podparciem, samodzielnym staniem, chodem z podparciem oraz samodzielnym chodem był wyższy niż w grupie stosującej RYS. Jedynie w grupie pacjentów z 3 kopiami genu SMN2 pacjenci w grupie RYS stanowili wyższy odsetek w kamieniu milowym dotyczącym samodzielnego siadania.

**ON-A vs. NUS**

Odsetki pacjentów leczonych ON-A oraz NUS osiągających analizowane powyżej kamienie milowe rozwoju motorycznego wg WHO były większe w przypadku kohorty z dwoma kopiami SMN2, niż w kohorcie z trzema kopiami SMN2.

W kohorcie z 3 kopiami genu SMN2 w grupie przyjmującej NUS wszyscy pacjenci poddani analizie osiągnęli wszystkie oceniane kamienie milowe. W grupie ON-A wszyscy pacjenci osiągnęli kamień milowy związany z samodzielnym siedzeniem, a 93% pacjentów osiągnęło pozostałe oceniane kamienie milowe.

W kohorcie z 2 kopiami genu SMN2 w grupie przyjmującej NUS wszyscy pacjenci siedzieli samodzielnie, 87% chodziło z podparciem i raczkowało, 80% samodzielnie stało i chodziło. W grupie ON-A również wszyscy pacjenci siedzieli samodzielnie, 87% chodziło z podparciem i raczkowało, a 80% samodzielnie stało i chodziło.

**Tabela 14. Osiągnięte kamienie milowe w populacji z przedobjawowym SMA (SPR1NT, RAINBOWFISH, LT-002, NURTURE)**

Osiągnięte kamienie milowe, n (%)	ON-A				NUS		RYS	
	SPR1NT		[REDACTED]		NURTURE		RAINBOWFISH	
	DCS: czerwiec 2021		[REDACTED]		Cut-off: 29 marzec 2019		Cut-off: 20.02.2023	
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	[REDACTED]	[REDACTED]	2 kopie SMN2 [N=15]	3 kopie SMN2 [N=10]	2 kopie SMN2 [N=8]	≥3 kopie SMN2 [N=18]
Samodzielny siad	14 (100)	14 (93)	[REDACTED]	[REDACTED]	15(100)	10 (100)	7 (88)*	17 (94)
Raczkowanie	10 (71)	14 (93)	[REDACTED]	[REDACTED]	13 (87)	10 (100)	bd	bd
Stanie z podparciem	14 (100)	14 (93)	[REDACTED]	[REDACTED]	15 (100)	10 (100)	3 (38)	5 (26)
Samodzielne stanie	10 (71)	15 (100)	[REDACTED]	[REDACTED]	12 (80)	10 (100)	1 (13)	12 (67)
Chód z podparciem	12 (86)	14 (93)	[REDACTED]	[REDACTED]	13 (87)	10 (100)	bd	4 (22)
Samodzielny chód	10 (71)	14 (93)	[REDACTED]	[REDACTED]	12 (80)	10 (100)	1 (13)	11 (61)

**Skala CHOP-INTEND****ONA-A vs. RYS**

U wszystkich pacjentów otrzymujących terapię ON-A (100% pacjentów z 2 kopiami genu SMN2) oraz RYS (100%) odnotowano wynik w skali CHOP-INTEND ≥40 punktów. Ponadto, w kohorcie pacjentów z dwoma kopiami genu SMN2 otrzymujących terapię genową ON-A u wszystkich pacjentów (100%) odnotowano wynik w skali CHOP-INTEND ≥58 punktów (zakres skali CHOP-INTEND od 0–64, wyższy wynik odzwierciedla lepsze funkcjonowanie).

**ONA-A vs. NUS**

W kohorcie pacjentów z dwoma kopiami SMN2 otrzymujących terapię genową ON-A u wszystkich pacjentów (100%) odnotowano wynik w skali CHOP-INTEND ≥58 punktów, natomiast u 67% pacjentów otrzymujących NUS uzyskano wynik ≥60 pkt. Ponadto, w badaniu NURTURE dla NUS w populacji pacjentów

z 3 kopiami SMN2 wszyscy pacjenci uzyskali wynik 64 pkt. (wynik maksymalny), a zatem spełniający również niższe progi punktowe raportowane w badaniu dla ON-A.

**Tabela 15. Ocena postępu choroby w skali CHOP-INTEND w populacji z przedobojawowym SMA (SPR1NT, RAINBOWFISH, NURTURE)**

Skala CHOP INTEND%, n (%)	ON-A		NUS		RYS	
	SPR1NT		NURTURE		RAINBOWFISH	
	DCS: czerwiec 2021		Cut-off: 29 marzec 2019		Cut-off: 20.02.2023	
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	2 kopie SMN2 [N=15]	3 kopie SMN2 [N=10]	2 kopie SMN2 [N=8]	3 kopie SMN2 [N=13]
<b>CHOP-INTEND ≥ 40 pkt.</b>	14 (100)	Nie dotyczy	bd	10 (100)	8 (100)	13 (100)
<b>CHOP-INTEND ≥ 50 pkt.</b>	14 (100)	Nie dotyczy	bd	10 (100)	bd	bd
<b>CHOP-INTEND ≥ 58 pkt.1 lub 64 pkt.2</b>	14 (100)1	Nie dotyczy	10 (67)2	10 (100)2	bd	bd

### Populacja objawowa

#### Przeżycie wolne od zdarzeń

##### ONA-A vs. RYS

W porównaniu ON-A vs RYS wyniki wskazują na wysokie wskaźniki przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od konieczności stosowania trwałej wentylacji.

Odsetek pacjentów pozostających przy życiu był zbliżony w grupach ON-A i RYS. W badaniach dla ON-A zmarło łącznie 2 pacjentów, z kolei w badaniu FIREFISH dla RYS zmarło 5 pacjentów.

Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od konieczności stosowania trwałej wentylacji był wyższy w badaniach dla ON-A w porównaniu z badaniami dla RYS.

Przy interpretacji wyników (wyniki dla ON-A vs RYS), należy pamiętać o zidentyfikowanych różnicach pomiędzy badaniami dotyczącymi zastosowanych okresów obserwacji oraz definicji trwałej wentylacji.

##### ONA-A vs. NUS

Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od konieczności stosowania trwałej wentylacji był wyższy w badaniach dla ON-A (START, STR1VE-US, STR1VE-EU) w porównaniu z badaniami dla NUS (ENDEAR/SHINE).

Tabela 16. Przeżycie wolne od zdarzenia w populacji z objawowym SMA (START, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU, FIREFISH, ENDEAR, SHINE)

Punkt końcowy	ON-A (START, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU)				RYS (FIREFISH)			NUS (ENDEAR/SHINE)	
	START (kohorta 2) DCO: 14.12.2017 N=12	LT-001 (kohorta 2) DCO: 11.06.2020 N=10	STR1VE-US DCO: 31.12.2019 N=22	STR1VE-EU DCO: 11.09.2020 N=33	Część 1, kohorta B + część 2 DCO: 12.11.2020 N=58	Faza extension DCO: 22.11.2022 N=58		ENDEAR/SHINE DCO: 30.06.2017	
	24 mies. po ON-A	4,8 roku po podaniu ON-A	18 mies. życia	18 mies. życia	24 mies.	48 mies.	24 mies.	18 mies.	12 mies.
Przeżycie całkowite (brak zgonu), n/N (%)	12/12 (100)	10/10 (100)	21/22 (95)	32/33 (97)	53*/58 (91)	53*/58 (91)	20/37 (54)	39/56 (70)	64/78 (82)
Przeżycie wolne od zdarzenia (przeżycie bez stałej wentylacji), n/N (%)	12/12 (100)	10/10 (100)	20/22 (95)	32/33 (97)	49*/58 (84)	49*/58 (84)	10/50 (20)	23/63 (37)	42/78 (54)

\*-dane estymowane z krzywej Kaplana-Meiera

### Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego

#### ONA-A vs. RYS

Odsetek pacjentów w punktach końcowych zdefiniowanych jako siedzenie bez podparcia przez co najmniej 5 oraz 30 sekund był wyższy we wszystkich badaniach w grupie ON-A niż w grupie RYS. Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące odnotowano również przewagę w grupie ON-A nad w następujących kamieni milowych:

- samodzielne stanie (wg BSID-III);
- samodzielne chód (wg BSID-III);
- kontrola głowy (BSID-III lub HINE-2);
- obracanie z tyłu na boki (BSID-III lub HINE-2);
- stanie z podparciem (BSID-III lub HINE-2);
- chód z podparciem (BSID-III lub HINE-2);

Osiągnięte po 24 miesiącach od podania ON-A kamienie milowe rozwoju motorycznego zostały podtrzymane u wszystkich pacjentów w długoterminowej obserwacji przedstawionej w badaniu LT-001 (mediana obserwacji 4,8 roku).

#### ONA-A vs. NUS

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zdolność do kontroli głowy, samodzielnego siadu, samodzielnego chodu był wyższy wśród pacjentów stosujących ON-A w porównaniu z pacjentami otrzymującymi NUS niezależnie od okresu obserwacji.

**Tabela 17. Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego w populacji z objawowym SMA (START, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU, FIREFISH, ENDEAR, SHINE)**

Punkt końcowy		ON-A (START, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU)				RYS (FIREFISH)		NUS (ENDEAR/SHINE)			
		START (kohorta 2) DCO: 14.12.2017	LT-001 (kohorta 2) DCO: 11.06.2020 r.	STR1VE-US DCO: 31.12.2019	STR1VE-EU DCO: 11.09.2020	Część 1, kohorta B + część 2 DCO:12.11.2020	Faza extension DCO: 22.11.2022	ENDEAR/SHINE DCO: 30.06.2017		ENDEAR/SHINE DCO: 27.08.2019	
		24 mies. po podaniu ON-A	4,8 roku po podaniu ON-A	18 mies. życia	18 mies. życia	24 mies.	48 mies.	24 mies. (698 dni)	18 mies. (578 dni)	MMDR 1 (759 dni)	MMDR 480 (1239 dni)
Samodzielny siad, n/N (%)	≥ 30 sekund (BSID-III)	9/12 (75)	bd	14/22 (64)	16/33 (49)	23/58 (40)	36/58 (62)	bd	bd	bd	bd
	≥ 10 sekund (WHO- MGRS)	10/12 (83)	bd	13/22 (60)	15/33 (46)	bd	bd	4/17 (24%)	9/31 (29%)	22/59 (37)	37/58 (64)
	≥ 5 sekund (BSID-III)	11/12 (92)	bd	bd	bd	35/58 (60)	37/58 (62)	bd	bd	bd	bd
Samodzielne stanie (wg BSID-III), n/N (%)		2/12 (17)	bd	1/22 (5)	1/33 (3)	0/58 (0)	3/58 (5)	bd	bd	0/59 (0)	1/58 (2)
Samodzielny chód (wg BSID-III), n/N (%)		2/12 (17)	bd	1/22 (5)	1/33 (3)	0/58 (0)	1/58 (2)	0/17 (0%)	0/31 (0%)	0/59 (0)	1/58 (2)
Kontrola głowy (BSID-III1 lub HINE-22), n/N (%)		11/12 (92)	bd	17/20 (85)	23/33 (78)	37/58 (64)	39/58 (67)	6/17 (35%)	14/31 (45%)	bd	bd
Obracanie z tyłu na boki (BSID-III1 lub HINE-22), n/N (%)		9/12 (75)	bd	13/22 (59)	19/33 (58)	23/58 (40)	26/58 (45)	bd	bd	bd	bd
Stanie z podparciem (BSID- III1 lub HINE-22), n/N (%)		2/12 (17)	bd	1/22 (5)	2/33 (6)	7/58 (12)	9/58 (16)	bd	bd	5/59 (8)	11/58 (19)



Punkt końcowy	ON-A (START, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU)				RYS (FIREFISH)		NUS (ENDEAR/SHINE)			
	START (kohorta 2) DCO: 14.12.2017	LT-001 (kohorta 2) DCO: 11.06.2020 r.	STR1VE-US DCO: 31.12.2019	STR1VE-EU DCO: 11.09.2020	Część 1, kohorta B + część 2 DCO:12.11.2020	Faza extension DCO: 22.11.2022	ENDEAR/SHINE DCO: 30.06.2017		ENDEAR/SHINE DCO: 27.08.2019	
	24 mies. po podaniu ON-A	4,8 roku po podaniu ON-A	18 mies. życia	18 mies. życia	24 mies.	48 mies.	24 mies. (698 dni)	18 mies. (578 dni)	MMDR 1 (759 dni)	MMDR 480 (1239 dni)
Chód z podparciem (BSID-III lub HINE-22), n/N (%)	2/12 (17)	bz	1/22 (5)	1/33 (3)	1/58 (2)	7/58 (12)	bd	bd	3/59 (5)	4/58 (7)
Raczkowanie (wg BSID-III lub WHO2), n/N (%)	2/12 (17)	bz	1/22 (5)	1/33 (3)	bd	bd	bd	bd	1/59 (2)	3/58 (5)

bz – brak zmian w fazie przedłużonej badania LT-001; bd – brak danych

### Skala CHOP-INTEND

#### ONA-A vs. RYS

W grupie ON-A odsetki pacjentów, którzy uzyskali  $\geq 40$  pkt.,  $\geq 50$  pkt. lub  $\geq 60$  pkt. w skali CHOP-INTEND w okresie obserwacji 24 miesiące były wyższe w porównaniu do grupy RYS.

Po 24 mies. od podania ON-A zmiana średniej wartości CHOP-INTEND względem wartości początkowej wynosiła 30,7 pkt (START) i była zbliżona do średniej w grupie RYS, gdzie wynosiła 28,2 pkt. dla 48 mies.

#### ONA-A vs. NUS

W badaniach dla ON-A średnia zmiana w skali CHOP-INTEND w porównaniu z wartością początkową była wyższa w porównaniu z badaniami dla NUS. Średnia zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND po 24 mies. od pierwszego podania leku ON-A wyniosła 30,7 pkt. w badaniu START i była znacznie wyższa od średniej zmiany w badaniu ENDEAR/SHINE dla NUS raportowanej po 698 dniach od pierwszego podania NUS (16,9 pkt.). Wyniki te wskazują, że terapia ON A przyniosła większe korzyści w odniesieniu do poprawy sprawności nerwowo-mięśniowej dzieci z SMA1 w porównaniu z terapią NUS.

Wyniki badania START dla oceny zmiany wyniku CHOP-INTEND względem wartości początkowej zostały przeprowadzone dla bardzo małej wielkości próby (N=6), a tym samym do wskazanego wyniku należy podchodzić z ostrożnością. Warto zauważyć, że średnia zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND w badaniu STR1VE-US była już dużo niższa niż w badaniu START i wyniosła 19,3 pkt. i była zbliżona do średniej zmiany raportowanej po 1538. dniach od pierwszego podania NUS w podgrupie pacjentów, którzy przyjęli lek <6 mies. życia.

Tabela 18. Zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND w populacji z objawowym SMA (START, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU, FIREFISH, ENDEAR, SHINE)

Punkt końcowy		ON-A (START, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU)				RYS (FIREFISH)		NUS (ENDEAR/SHINE)			
		START (kohorta 2) DCO: 14.12.2017 N=12	LT-001 (kohorta 2) DCO: 11.06.2020 N=10	STR1VE- US DCO: 31.12.2019 N=22	STR1VE- EU DCO: 11.09.2020 N=33	Część 1, kohorta B + część 2 DCO:12.11.2020 N=58	Faza extension DCO: 22.11.2022 N=47	SHINE DCO: 30.06.2017	SHINE DCO: 21.08.2019	SHINE DCO: 19.08.2021	
		24 mies. po ON-A	4,8 roku po podaniu ON-A	18 mies. życia	18 mies. życia	24 mies.	48 mies.	698 dni^	1538 dni^	1538 dni od podania NUS^	
Ocena postępu choroby wg CHOP-INTEND, n/N (%)	≥ 40 punktów	11/12 (92)	bd	21/22 (95)	24/33 (73)	43/58 (74)	40/47 (85)	bd	bd	bd	bd
	≥ 50 punktów	10/11 (91)	bd	14/22 (64)	14/33 (42)	28/58 (48)	31/47 (66)	bd	bd	bd	bd
	≥ 60 punktów	3/11 (27,3)	bd	5/22 (23)	3/33 (9)	5/58 (9)	bd	bd	bd	bd	bd
Zmiana wyniku CHOP-INTEND względem wartości początkowej, pkt.	Liczba pacjentów, N	N=6	-	N=16	-	N=52	N=47	N=17	N=18	N=32	N=14
	Średnia (SD/zakres)	30,7 (bd)	bd	19,3 (9,13)	bd	bd	28,2	16,9 (11,9-21,9)	17,0 (11,85-22,15)	20,6 (10,88)	16,9 (8,22)
	Mediana (IQR)	55,0 (bd)	bd	bd	bd	+27 (20-31)	bd	bd	bd	bd	bd

#### 4.2.1.2. Badania wtórne

##### Populacja objawowa

Tabela 19. Wyniki i wnioski płynące z badań wtórnych

Publikacja	Wnioski
Ribero 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku SMA typu 1 wyniki skorygowanego o dopasowanie porównania pośredniego (MAIC) rysdyplamu (FIREFISH) z nusinersenem (ENDEAR) wykazały znaczną poprawę przeżywalności i punktów końcowych dotyczących funkcji motorycznych oraz zmniejszone prawdopodobieństwo wystąpienia SAE w przypadku rysdyplamu w porównaniu z nusinersenem.</li> <li>Ze względu na znaczne różnice między populacjami badanymi, nie można było wyciągnąć konkretnych wniosków z analiz STC rysdyplamu w porównaniu z onasemnogenem abeparwówek w SMA typu 1, ani z analizy MAIC rysdyplamu w porównaniu z nusinersenem w SMA typu 2 i 3</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pośrednie porównanie leczenia FIREFISH i STR1VE-US dostarczyło niewystarczających dowodów, aby wyciągnąć konkretne wnioski na temat względnej skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu i onasemnogenu abeparwówek u niemowląt z SMA typu 1.</li> <li>Pośrednia analiza porównawcza nie dostarczyła wystarczających dowodów, aby wyciągnąć konkretne wnioski na temat względnej skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu i nusinersenu w SMA typu 2 i 3.</li> </ul>
<b>Bischof 2021</b>	<p>Analiza MAIC wskazała, że onasemnogen abeparwówek może oferować trwałe korzyści pod względem przeżycia bez zdarzeń, przeżycia całkowitego i osiągnięcia kamieni milowych (samodzielne siedzenie lub chodzenie) w porównaniu z nusinersenem w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.</p> <p>Po 24 miesiącach obserwacji pacjenci otrzymujący onasemnogen abeparwówek mieli statystycznie istotnie większe szanse na osiągnięcie kamienia milowego w postaci samodzielnego siedzenia w porównaniu z pacjentami leczonymi nusinersenem. Chociaż w okresie od 6 do 18 miesięcy nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między opcjami leczenia, prawdopodobieństwo samodzielnego siedzenia w 12 i 18 miesiącu było liczbowo bardziej korzystne dla grupy pacjentów przyjmującej onasemnogen abeparwówek. Większe prawdopodobieństwo samodzielnego chodzenia po 18 i 24 miesiącach zaobserwowano również u pacjentów leczonych ON-A w porównaniu z NUS. Terapia ON-A była również związana z korzystnym (ale statystycznie nieistotnym) wynikiem dla OS i może być związana z dłuższym przeżyciem w porównaniu z NUS.</p>
<b>Bartoli 2020</b>	<p>Wartości RMST były wyższe wśród pacjentów leczonych ON-A w porównaniu z NUS, zarówno dla przyjętego wspólnego punktu odcięcia okresu obserwacji (39 mies.), jak i dla maksymalnych okresów obserwacji (NUS: 39 mies., ON A: 57 mies.). Wartość ta dla terapii ON A była o ponad 10 mies. dłuższa niż w przypadku terapii NUS. Dla terapii ON-A wartości RMST były zawsze równe wartości predefiniowanego punktu odcięcia okresu obserwacji, co było spowodowane faktem, że w badaniu dla ON-A odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzenia wynosił 100%.</p>
<b>Dabbous 2019</b>	<p>Porównanie pośrednie wśród objawowych niemowląt z SMA typu 1 sugeruje, że ON-A może mieć przewagę skuteczności w stosunku do NUS w zakresie ogólnego przeżycia, niezależności od wspomagania oddechu stałą wentylacją, funkcji motorycznych i kamieni milowych w zakresie motoryki.</p>

Populacja przedobjawowa

**Tabela 20. Wyniki i wnioski płynące z badania wtórnego**

Publikacja	Wnioski
[Redacted]	[Redacted]

### 4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Populacja objawowa

##### Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie, związane z leczeniem

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane (ON-A: 97%-100% vs RYS: 100%) oraz jedno SAE (powyżej 60% podczas faz podstawowych badań oraz 70% i powyżej podczas obserwacji długoterminowej/*extension*) był porównywalny wśród pacjentów leczonych ON-A oraz RYS, natomiast odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu był wyższy wśród pacjentów otrzymujących RYS (6 pacjentów) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi ON-A (2 pacjentów). Zdarzenia niepożądane lub ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem występowały częściej w badaniach dla ON-A w porównaniu z pacjentami leczonymi RYS.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane (ON-A: 97%-100% vs NUS: 96%-100%) był porównywalny wśród pacjentów leczonych ON-A oraz jedno NUS, bez względu na analizowany okres obserwacji. Podobnie częstość obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych była wysoka oraz zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami i wynosiła odpowiednio dla ON-A: 45%-83,3% podczas faz podstawowych badań oraz 70% podczas obserwacji długoterminowej LT-001 oraz dla NUS: 76% w badaniu ENDEAR oraz 80-100% w badaniu SHINE.

Zdarzenia niepożądane lub ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem występowały częściej w badaniach dla ON-A w porównaniu z pacjentami leczonymi NUS (w badaniu SHINE nie obserwowano ciężkich SAEs związanych z leczeniem).

Warto zauważyć, że w grupie ocenianej interwencji łącznie odnotowano 2 przypadki zgonu, natomiast w przypadku NUS odnotowano większą liczbę zgonów wynosząca 13 przypadki w badaniu ENDEAR oraz 8 przypadków w badaniu SHINE, przy czym wszystkie zgony nie zostały uznane za związane z NUS.

**Tabela 21. Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem) w populacji z objawowym SMA (START-kohorta 2, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU, ENDEAR, SHINE, FIREFISH)**

Zdarzenie niepożądane		ON-A (START, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU)				RYS (FIREFISH)		NUS (ENDEAR/SHINE)			
		START (kohorta 2) DCO: 14.12.2017 N=12	LT-001 (kohorta 2) DCO: 11.06.2020 N=10	STR1VE-US DCO: 31.12.2019 N=22	STR1VE-EU DCO: 11.09.2020 N=33	Część 1, kohorta B + część 2 DCO: 12.11.2020 N=58	Faza extension DCO: 22.11.2022 N=58	SHINE DCO: 30.06.2017	SHINE DCO: 21.08.2019	SHINE DCO: 19.08.2021	
		24 mies. po ON-A	4,8 roku po podaniu ON-A	18 mies. życia	18 mies. życia	24 mies.	48 mies.	280 dni (zakres: 6-442 dni)	35,4 mies. (zakres: 3,4-45,4)	5,3 lat (zakres: 0-7 lat)	
Zdarzenia niepożądane (AEs)	ogółem	12 (100)	bd	22 (100)	32 (97,0)	58 (100)	58 (100)	77 (96)	65 (100)	51 (100)	29 (100)
	związane z leczeniem	3 (25,0)	bd	12 (55)	24 (73)	8 (14)	10 (17)	bd	9 (14)	11 (22) §	10 (34) §
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ogółem	10 (83,3)	7 (70)	10 (45)	19 (58)	40 (69)	45 (78)	61 (76)	52 (80)	50 (98)	29 (100)
	związane z leczeniem	1 (8,3)	0 (0)	3 (14)	6 (18)	0 (0)	2 (3)	bd	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia		10 (83)	bd	bd	bd	34 (59)	38 (66)	bd	bd	bd	bd
Zgon		0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (3)	6 (10)	6 (10)	13 (16)	5 (8)	6 (12)	7 (24)
										5 (11)	3 (15)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu		0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (3)	5 (9)	5 (9)	13 (16)	5 (8)	bd	bd

## Populacja przedobjawowa

### Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie, związane z leczeniem

Zarówno w badaniu dla ON-A, jak i w badaniu dla NUS u wszystkich pacjentów (100%) wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był wyższy w ramieniu ON A (53% dla 3 kopii SMN2 oraz 71% dla 2 kopii SMN2) w porównaniu z NUS (AEs uznane za związane z leczeniem: 0%, AEs uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem: 27%–40%).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane był niższy w grupie ON-A (20% dla 3 kopii SMN2 oraz 36% dla 2 kopii SMN2) w porównaniu z NUS (30% dla 3 kopii SMN2 oraz 60% dla 2 kopii SMN2).

Zarówno wśród pacjentów leczonych ON-A, jak i u pacjentów leczonych RYS oraz pacjentów leczonych NUS nie odnotowano wystąpienia: zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu/terapii, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zgonów.

Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami ON-A vs RYS (100% vs 92%). W grupie ON-A u wszystkich pacjentów (100%) wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, z kolei w grupie RYS u 24 pacjentów (92%). Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był wyższy w ramieniu ON A (53% dla 3 kopii SMN2 oraz 71% dla 2 kopii SMN2) w porównaniu z RYS (27%). Podobnie, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie ON-A była wyższa (28%) niż w ramieniu RYS (15%). Przy interpretacji powyższych wyników należy mieć na uwadze krótszy okres obserwacji po stronie komparatora.

**Tabela 22. Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem) w populacji z przedobjawowym SMA: ON-A vs RYS (SPR1NT, RAINBOWFISH, NURTURE)**

Zdarzenie niepożądane	ON-A		NUS		RYS	
	SPR1NT		NURTURE		RAINBOWFISH	
	DCS: czerwiec 2021		Cut-off: 29 marzec 2019		Cut-off: 20.02.2023	
	2 kopie SMN2 [N=14]	3 kopie SMN2 [N=15]	Łącznie [N=29]	2 kopie SMN2 [N=15]	3 kopie SMN2 [N=10]	2 kopie SMN2 [N=8]
Zdarzenia niepożądane ogółem	14 (100)	15 (100)	25 (100)	15 (100)	10(100)	24 (92)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu <sup>1</sup> i/lub terapii	0 (0) <sup>1</sup>	0(0) <sup>1</sup>	0 (0)	0 (0)	0(0)	0 (0)
Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem	10 (71)	8 (53)	18 (62)	0 (0)	0 (0)	7 (27)
AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem	10 (71)	8 (53)	bd	4 (27)	4 (40)	bd
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	5 (36)	3 (20)	8 (28)	9 (60)	3 (30)	4 (15)
Ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zgon	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

W tabelach powyżej przedstawiono zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w terapiach ON-A, NUS i RYS w populacji objawowej i przedobjawowej SMA. Pozostałe poszczególne zdarzenia niepożądane w wymienianych terapiach zostały opisane w rozdziałach: AKL 6.3.7,

7.3.6., 9.3.6., 10.3.6. Wnioskodawcy. Zdarzenia niepożądane dla terapii ON-A opisane w ramach badania SPR1NT oraz przedłużenia badania LT-002 opisano w rozdz.5.5 AKL Wnioskodawcy.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Zolgensma poddany został ocenie Agencji w zakresie efektywności technologii oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego w ramach raportu Nr: WS.425.4.2024.1.

Ocena obejmowała analizę danych pod kątem wskaźników efektywności zgodnie z zapisami programu lekowego, dotyczącymi monitorowania leczenia w zakresie oceny jego skuteczności. Ocenie poddano również dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania terapii. Wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.102.FM. zestawiono z wynikami z głównego badania rejestracyjnego AVXS-101-CL-303, opisanego w raporcie Agencji sporządzonym w ramach tworzenia wykazu TLI.

Analizie poddano dane dotyczące 35 pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.102.FM. włączonych w okresie od 19 września 2022 r. do 26 lutego 2024. Przeanalizowano dane dotyczące wskaźników oceny skuteczności leczenia wg opisu programu lekowego B.102.FM. i zgodnie z dostępnymi danymi SMPT: wyniki w skali CHOP-INTEND, konieczność stałej wentylacji mechanicznej oraz wyniki osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego.

Analizując dane dotyczące wyników ogólnych w skali CHOP-INTEND, można zaobserwować, że średnie zmiany w wynikach ogólnych wśród pacjentów leczonych nusinersenem w kolejnych punktach kontrolnych, w stosunku do kwalifikacji, są większe niż w przypadku terapii ocenianą w niniejszym raporcie technologią. Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, w przypadku leczenia ocenianą w niniejszym raporcie technologią, żaden z pacjentów, dla których dostępne były wyniki z przynajmniej jednego punktu kontrolnego, nie wymagał inwazyjnej wentylacji poprzedzonej wykonaniem zabiegu tracheostomii trwającej przez co najmniej 16 godzin dziennie, w sposób ciągły przez co najmniej 14 kolejnych dni (przy braku ostrej, odwracalnej choroby i z wyj. wentylacji okołoperacyjnej) lub stałej wentylacji mechanicznej. Zgodnie z treścią programu lekowego B.102.FM. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1), kamienie milowe rozwoju motorycznego nie stanowiły kryterium monitorowania leczenia z wykorzystaniem substancji nusinersen. W danych pozyskanych z SMPT nie odnaleziono również wyników związanych z kamieniami milowymi. W związku z tym Analitycy Agencji nie mieli możliwości oceny wpływu zastosowania substancji czynnej nusinersen na osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego wśród pacjentów w wieku do 6. miesiąca życia, chorujących na SMA.

W przypadku leczenia nusinersenem, wśród pacjentów włączonych do analizy trzy osoby (6%) zmarły. W analizowanej populacji poddanej terapii lekiem Zolgensma, nie odnotowano zgonów ani sytuacji zagrożenia życia. Należy jednak podkreślić, że nie jest możliwe jednoznaczne wyciągnięcie wniosków na temat porównania skuteczności w dwóch różnych populacjach, bez zastosowania randomizacji. Ponadto dane dla produktu leczniczego Zolgensma są niedojrzałe, populacja pacjentów z programu lekowego obejmuje osoby włączone do programu lekowego w okresie niespełna 1,5 roku. Analiza dokonana dla nusinersenu obejmowała pacjentów włączonych do programu lekowego na przestrzeni ponad 3 lat, jednak aktualnie nie są znane długofalowe skutki terapii. Brak długoterminowych danych uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie na temat każdej z (ocenianych) technologii.

Biorąc pod uwagę dostępne dane, u pacjentów leczonych nusinersenem obserwowano więcej przypadków zaburzenia czynności wątroby niż w przypadku leczenia produktem Zolgensma (odpowiednio 22% vs. 6%). Warto jednak zaznaczyć, że u 4 pacjentów leczonych nusinersenem w opisie oceny funkcji wątroby pojawia się informacja, że zaburzenia czynności narządu są następstwem podania pacjentowi leku Zolgensma/terapii genowej. Ponadto, w przypadku terapii nusinersenem u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano nieprawidłowości w funkcji układu krzepnięcia. Z kolei w efekcie terapii onasemnogenem abeparwoveku u jednego z pacjentów, u którego podczas kwalifikacji nie zaobserwowano nieprawidłowości, liczba płytek krwi w dwóch pierwszych punktach kontrolnych była podwyższona.

Należy podkreślić, że zgodnie z komunikatami bezpieczeństwa na stronie URPL odnaleziono informacje dotyczącą ryzyka wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej oraz śmiertelnych przypadków ostrej niewydolności wątroby po leczeniu onasemnogenem abeparwoveku. Ponadto, w każdej analizowanej pod kątem komunikatów bezpieczeństwa bazie, najwięcej przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczyło zaburzeń w badaniach diagnostycznych. Z kolei komunikat dotyczący stosowania leku Spinraza (nusinersen) dostępny

na stronie URPL wskazywał na wystąpienie 5 przypadków wodogłowia komunikującego niezwiązanego z zapaleniem opon mózgowych ani z krwawieniem. Najwięcej powikłań stosowania nusinersenu dotyczyło infekcji i infestacji oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Zolgensma na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), WHO Uppsala Monitoring Centre oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency). Jako datę ostatniego przeszukiwania wymienionych baz wskazano 11.01.2024 r.

Na stronie EMA Wnioskodawca odnalazł informację na temat Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Zolgensma. W dokumencie tym standardowo wskazuje się, że zagrożeniami związanymi z zastosowaniem terapii genowej Zolgensma to ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie ich dalszego zarządzania, w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania tych zagrożeń, tak aby terapia cechowała się dobrym profilem bezpieczeństwa. Ważne zidentyfikowane ryzyko wymienione w dokumencie dotyczy hepatotoksyczności, przemijającej małopłytkowości oraz mikroangiopatii zakrzepowej.

Dodatkowo, na stronie EMA odnaleziono 2 komunikaty firmy Novartis do pracowników ochrony zdrowia, dotyczące występowania u pacjentów leczonych ON-A: 2 śmiertelnych przypadków ostrej niewydolności wątroby (styczeń-luty 2023 r.) oraz 5 przypadków mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), (marzec 2021 r.).

Na stronie URPL odnaleziono informacje zawarte również na stronie EMA dotyczące występowania śmiertelnych przypadków ostrej niewydolności wątroby (styczeń-luty 2023 r.) oraz mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), zwłaszcza w pierwszych tygodniach po leczeniu (marzec 2021 r.).

Informacje przedstawione w komunikatach nie stanowią dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa niż aktualnie zawarte w ChPL Zolgensma.

Na stronie FDA i WHO Uppsala Monitoring Care nie zidentyfikowano dodatkowych informacji o alertach lub komunikatach bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Zolgensma, innych niż zawartych w aktualnej ChPL.

Analitycy Agencji 16.07.2024 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPLWMIpB, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ON-A.

#### **Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Zolgensma (ostatnia aktualizacja: 26.03.2024 r.):**

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Zolgensma, do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu ON-A należą:

- badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

oraz często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ):

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: małopłytkowość;
- zaburzenia żołądka i jelit: wymioty;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: toksyczne działanie na wątrobę;
- zaburzenia i ogólne i stany w miejscu podania: gorączka;
- badania diagnostyczne: zwiększenie stężenia troponiny.

Ponadto w ChPL Zolgensma wymienione są specjalne ostrzeżenia środki ostrożności związane ze stosowaniem leku dotyczące:

- immunogenności,
- toksycznego działania na wątrobę,

- małopłytkowości,
- mikroangiopatii zakrzepowej,
- zwiększonego stężenia troponiny I,
- ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej,
- ryzyka powstawania nowotworów w wyniku integracji wektorów.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Technika analityczna

Kosztów-użyteczności

##### Horyzont

Dożywotni

##### Perspektywa

Przeprowadzono analizę z perspektyw:

- Płatnika publicznego,
- Wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorcy,
- Społecznej.

##### Porównanie

Przeprowadzono porównanie z:

- nusinersenem (Spinraza).
- rysdyplamem (Evrysdi).

##### Struktura modelu

Modelowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych przeprowadzono osobno dla populacji objawowej oraz przedobjawowej wykorzystując indywidualne modele. Wykorzystano modele dostarczone przez wnioskodawcę oraz dostosowane do warunków polskich. Modelowanie przeprowadzono w MS Excel.

##### Populacja objawowa

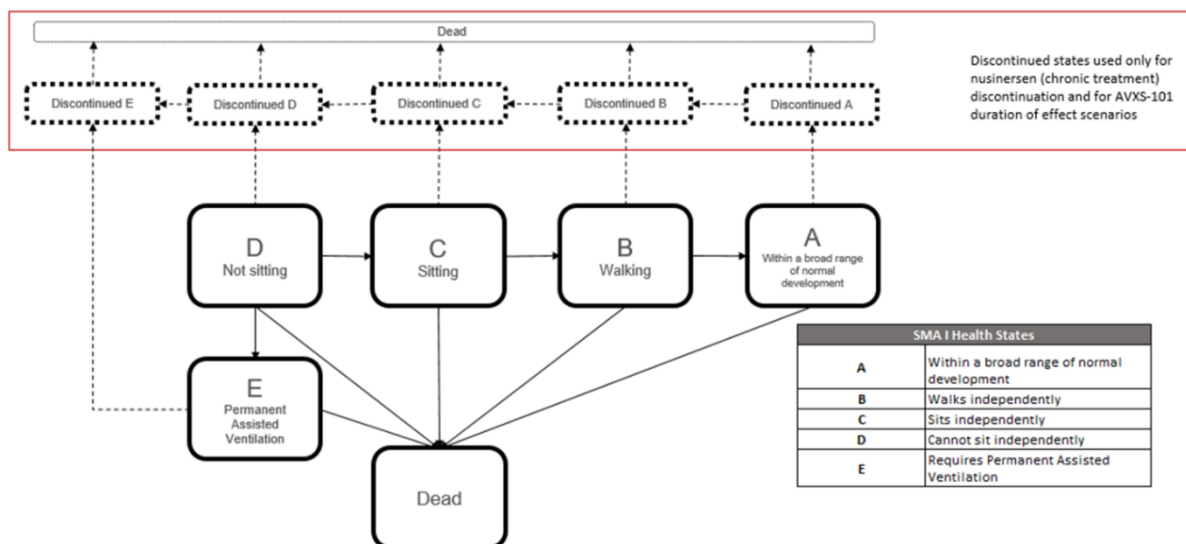
Model składa się ze stanów zdrowia odpowiadających kamieniom milowym rozwoju motorycznego osiągniętych przez pacjenta, konieczności stałej wentylacji mechanicznej oraz czasu do zgonu. W modelu zastosowano cykle 6-miesięczne (przez pierwsze trzy lata) oraz 12-miesięczne (od 4 roku do końca horyzontu).

Model składa się z dwóch części:

1. modelu krótkoterminowego,
2. długoterminowego modelu ekstrapolacyjnego.

Stany zdrowia uwzględnione w modelu:

- A. Normalny rozwój w szerokim spektrum;
- B. Chodzenie bez pomocy;
- C. Siedzenie bez podparcia;
- D. Brak umiejętności siadania;
- E. Konieczność stałej wentylacji mechanicznej.



**Rysunek 2. Struktura modelu wnioskodawcy. Populacja objawowa**

### Populacja przedobjawowa

Model składa się ze stanów zdrowia odpowiadających kamieniom milowym rozwoju motorycznego osiągniętych przez pacjenta, konieczności stałej wentylacji mechanicznej oraz czasu do zgonu. Zastosowano cykl o długości 1 miesiąca.

Model składa się z dwóch części:

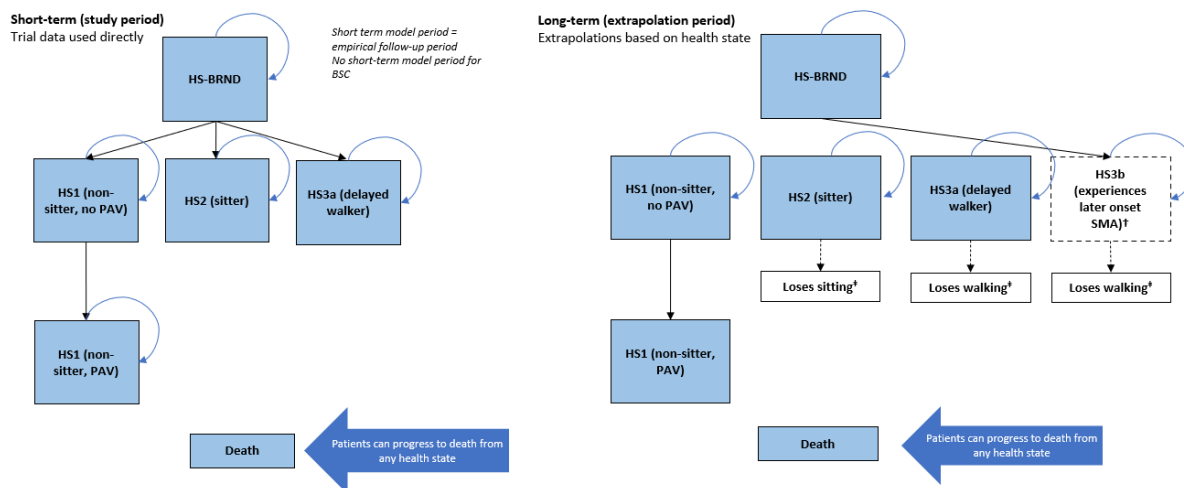
1. modelu krótkoterminowego,
2. długoterminowego modelu ekstrapolacyjnego.

Stany zdrowia w modelu:

- „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”.



Rysunek 3. Struktura modelu wnioskodawcy. Populacja przedobajkowa

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Szczegóły dotyczące parametrów klinicznych modeli opisano w rozdziale 1.5.2 oraz 1.5.3 Analizy Ekonomicznej Wnioskodawcy.

#### Populacja objawowa

W modelu wykorzystano dane z badań START, STR1VE-US, STR1VE-EU, LT-001 i [redacted] dla onasemnogenu abeparwówek, ENDAR i SHINE dla nusinersenu oraz FIREFISH dla rysdyplamu.

Odsetki pacjentów przebywających w poszczególnych stanach zdrowia modelu wyznaczono bezpośrednio na podstawie danych wejściowych dotyczących kluczowych osiągnięć motorycznych odpowiednich dla porównywanych interwencji.

Autorzy modeli zastosowali przesunięcie o cykl w stosunku do danych zaobserwowanych z badań klinicznych (osiągnięcie kamienia milowego zostało zamodelowane jako występujące później niż zaobserwowano w badaniach). Korektę zastosowano we wszystkich ramionach modelu.

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).

Ze względu na brak danych dot. wpływu leczenia modyfikującego przebieg SMA na poprawę przeżycia po wystąpieniu niewydolności oddechowej, założono, że wszyscy pacjenci w stanie E („stała wentylacja mechaniczna”) mają takie same przeżycie niezależnie od otrzymanej terapii. Przyjęto że maksymalne przeżycie pacjentów w stanie E wynosi 16 lat.

Począwszy od cyklu 9. w ramionach ON-A i NUS oraz 6. cyklu w ramieniu RYS prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu / PAV modelowane jest wg krzywych przeżycia dla naturalnego przebiegu choroby.

W przypadku stanu D („brak umiejętności siedzenia”) przyjęto że maksymalny czas przeżycia w populacji objawowej wynosi maksymalnie 4 lata plus okres obserwacji w badaniach klinicznych (ON-A: 4 lata + 60 miesięcy; NUS: 4 lata + 60miesiący; RYS: 4 lata + 30 miesięcy).

#### Populacja przedobajkowa

W modelu wykorzystano dane z badań SPR1NT i [redacted] dla onasemnogenu abeparwówek, NURTURE dla nusinersenu oraz RAINBOWFISH dla rysdyplamu.

Rozkłady pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia na koniec fazy krótkookresowej modelu przyjęto na podstawie danych dotyczących osiągnięcia kamieni milowych rozwoju motorycznego (zgodnie z definicją WHO) z badań odpowiednich dla porównywanych interwencji.

Zgodnie z wynikami badań klinicznych SPR1NT, [REDAKTOWANE] (onasemnogen abeparwówek), 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”.

Źródła danych i uzyskane krzywe przeżycia zastosowane w modelu dla populacji przedobjawowej są identyczne jak w modelu dla populacji objawowej (szczegóły opisano w rozdziale 1.5.2.4. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy).

W oparciu o rozkład pacjentów na koniec fazy krótkookresowej modelu choroby przydzielani są do poszczególnych stanów zdrowia, w których przebywać będą aż do zgonu. Długoterminowe przeżycie oparto o ekstrapolowane krzywe przeżycia z badań historii naturalnej przy użyciu metod opisanych w publikacji *Diaby 2014*, zgodnie z raportem oceny onasemnogenu abeparwówek przedłożonym do NICE. W celu modelowania długoterminowego przeżycia pacjentów z przedobjawowym rozpoznaniem SMA, wykorzystano zależność zastępczą pomiędzy osiągnięciem punktów milowych, a typami SMA (określającymi ciężkość choroby).

### **Uwzględnione koszty**

Szczegóły dotyczące parametrów kosztowych przedstawiono w rozdziale 1.5.5. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

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,
- 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 (koszty SMA), ponoszone przez wszystkich pacjentów niezależnie od stosowanej terapii.

### **Użyteczności stanów zdrowia**

Szczegóły dotyczące użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w rozdziale 1.5.4. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

#### Populacja objawowa

Założenia dotyczące wartości użyteczności stanów zdrowia oraz źródeł danych przyjęto za autorami modelu globalnego.

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.

#### Populacja przedobjawowa

W modelu ekonomicznym dla populacji przedobjawowej przyjęto analogiczne wartości użyteczności jak w modelu dla populacji objawowej.

### **Dyskontowanie**

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

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki z perspektyw płatnika publicznego oraz wspólnej. Wyniki z perspektywy społecznej przedstawiono w rozdziałach 1.6.3. oraz 1.7.3. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

Populacja objawowa

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	ON-A	NUS	RYS	ON-A	NUS	RYS
Efekt [QALY]	10,55	3,89	3,24	10,55	3,89	3,24
Efekt inkrementalny [QALY]	-	6,65	7,30	-	6,65	7,30
<b>Bez RSS</b>						
Koszt leczenia [zł]	10 571 416	3 527 356	3 351 982	10 794 403	3 702 509	3 496 173
Koszt inkrementalny [zł]	-	7 044 059	7 219 433	-	7 091 894	7 298 230
ICUR [zł/QALY]	-	1 058 723	988 438	-	1 065 913	999 226
<b>Z RSS</b>						
Koszt leczenia [zł]		3 527 356	3 351 982		3 702 509	3 496 173
Koszt inkrementalny [zł]	-					
ICUR [zł/QALY]	-					

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji objawowej stosowanie ON-A w miejsce nusinersenu jest i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem proponowanego RSS) wyniósł . Wartość ta znajduje się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji objawowej stosowanie ON-A w miejsce rysdyplamu jest i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem proponowanego RSS) wyniósł .Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Populacja przedobjawowa

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	ON-A	NUS	RSY	ON-A	NUS	RYS
Efekt [QALY]	25,84	25,60	20,07	25,84	25,60	20,07
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,25	5,78	-	0,25	5,78
<b>Bez RSS</b>						
Koszt leczenia [zł]	9 850 580	7 468 437	11 210 253	9 956 189	7 578 720	11 420 827
Koszt inkrementalny [zł]	-	2 382 142	-1 359 674	-	2 377 469	-1 464 638
ICUR [zł/QALY]	-	9 709 532	ON-A dominuje	-	9 690 482	ON-A dominuje
<b>Z RSS</b>						
Koszt leczenia [zł]		7 468 437	11 210 253		7 578 720	11 420 827
Koszt inkrementalny [zł]	-					
ICUR [zł/QALY]	-			-		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji przedobjawowej stosowanie ON-A w miejsce nusinersenu jest i skuteczniejsze (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem proponowanego RSS) .

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji przedobjawowej stosowanie ON-A w miejsce rysdyplamu jest [ ] i skuteczniejsze (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem proponowanego RSS) [ ]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji zachodzą art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Zolgensma, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (tj. nusinersen) wynosi:

- [ ] w populacji objawowej,
- [ ] w populacji przedobjawowej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog<sup>5</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi (w perspektywie NFZ)

- W populacji objawowej:
  - [ ] w porównaniu z nusinersenem,
  - [ ] w porównaniu z rysdyplamem,
- W populacji przedobjawowej:
  - [ ] z porównaniu z nusinersenem,
  - [ ] w porównaniu z rysdyplamem.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Populacja objawowa

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje na 0% prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej w porównaniach z nusinersenem oraz rysdyplamem w populacji przedobjawowej.

Tabela 25. Probabilistyczna analiza wrażliwości, populacja objawowa. Perspektywa NFZ. Wariant z RSS

	Koszt leczenia [zł]		Efekt [QALYs]		Koszt inkrementalny [zł]	Efekt inkrementalny [zł]	ICUR [zł/QALY]
	ON-A	NUS	ON-A	NUS			
Średnia	[ ]	3 165 371	10,34	3,91	[ ]	6,43	[ ]
Min	[ ]	2 839 057	8,38	2,59	[ ]	5,79	[ ]
Max	[ ]	3 444 203	11,99	5,08	[ ]	6,91	[ ]

Tabela 26. Probabilistyczna analiza wrażliwości, populacja objawowa. Perspektywa NFZ. Wariant z RSS

	Koszt leczenia [zł]		Efekt [QALYs]		Koszt inkrementalny [zł]	Efekt inkrementalny [zł]	ICUR [zł/QALY]
	ON-A	RYS	ON-A	RYS			
Średnia	[ ]	3 113 822	10,34	3,13	[ ]	7,22	[ ]
Min	[ ]	2 706 218	8,38	1,70	[ ]	6,68	[ ]
Max	[ ]	3 433 895	11,99	4,58	[ ]	7,41	[ ]

<sup>5</sup> 190 380 zł/QALY

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem proponowanego RSS) wskazują na stabilność wyników. Współczynniki kosztów użyteczności przyjęły wartości nieznacznie wyższe, jednakże zbliżone do wyników deterministycznych.

### Deterministyczna analiza wrażliwości

Opis wariantów przedstawiono w rozdziale 1.5.6. Analizy Wnioskodawcy.

W porównaniu z nusinersenem współczynniki kosztów użyteczności w testowanych wariantach (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem proponowanego RSS) przybrały wartości od [redacted] do [redacted]. Zmianę wnioskowania zaobserwowano w jednym wariantcie, zakładającym brak dyskontowania kosztów oraz efektów zdrowotnych [redacted].

W porównaniu z rysdyplamem (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem proponowanego RSS) ICUR przybrały wartości od [redacted]. Zmianę wnioskowania zaobserwowano w jednym wariantcie, zakładającym brak dyskontowania kosztów oraz efektów zdrowotnych [redacted].

### Populacja przedobjawowa

Probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje na 100% prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej w porównaniach z nusinersenem oraz rysdyplamem w populacji przedobjawowej.

**Tabela 27. Probabilistyczna analiza wrażliwości, populacja przedobjawowa. Perspektywa NFZ. Wariant z RSS. Porównanie z nusinersenem**

	Koszt leczenia [zł]		Efekt [QALYs]		Koszt inkrementalny [zł]	Efekt inkrementalny [zł]	ICUR [zł/QALY]
	ON-A	NUS	ON-A	NUS			
Średnia	[redacted]	7 487 042	25,86	25,63	[redacted]	0,23	[redacted]
Min	[redacted]	7 181 914	25,67	25,28	[redacted]	0,40	[redacted]
Max	[redacted]	7 926 431	26,02	25,92	[redacted]	0,10	[redacted]

**Tabela 28. Probabilistyczna analiza wrażliwości, populacja przedobjawowa. Perspektywa NFZ. Wariant z RSS. Porównanie z rysdyplamem**

	Koszt leczenia [zł]		Efekt [QALYs]		Koszt inkrementalny [zł]	Efekt inkrementalny [zł]	ICUR [zł/QALY]
	ON-A	RIS	ON-A	RIS			
Średnia	[redacted]	11 390 035	25,86	20,42	[redacted]	5,44	[redacted]
Min	[redacted]	10 721 310	25,67	19,06	[redacted]	6,61	[redacted]
Max	[redacted]	12 482 856	26,02	21,63	[redacted]	4,38	[redacted]

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem proponowanego RSS) wskazują na stabilność wyników. Współczynniki kosztów użyteczności przyjęły wartości zbliżone do wyników deterministycznych.

### Deterministyczna analiza wrażliwości

W porównaniu z nusinersenem (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem proponowanego RSS) ICUR przybrały wartości od [redacted] do [redacted]. Zmianę wnioskowania zaobserwowano w trzech wariantach:

- z populacją ograniczoną do subpopulacji trzema kopiami genu SMN2 ([redacted], -0,01 inkrementalnych QALY),
- przyjęciem 10-letniego horyzontu czasowego [redacted]
- wykorzystującym skalę BSID w ocenie kamieni milowych rozwoju motorycznego ([redacted], -0,93 inkrementalnych QALY).

W porównaniu z rysdyplamem (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem proponowanego RSS) ICUR przybrały wartości od [redacted]. Zmianę wnioskowania zaobserwowano w jednym wariantcie, zakładającym 10-letni horyzont czasowy ([redacted]).

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazują na relatywną stabilność wyników w porównaniu z rysdyplamem.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W modelach nie zostały uwzględnione działania niepożądane związane z leczeniem. Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy wskazują na możliwe różnice w profilu bezpieczeństwa między ocenianymi interwencjami. Kierunek oraz wielkość niepewności związane z pominięciem profilu bezpieczeństwa interwencji w modelach ekonomicznych są niemożliwe do określenia.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę probabilistyczna analiza wrażliwości nie testowała rozkładów dla przejść między poszczególnymi stanami modelu (związanymi z kamieniami milowymi; testowano parametry krzywych przeżycia oraz rozkłady dla maksymalnego przeżycia w poszczególnych stanach), w związku z czym niepewność związana z wpływem efektywności klinicznej ocenianych interwencji na ich efektywność kosztową nie została prawidłowo oceniona.

##### Populacja objawowa

**Jako główne ograniczenia modelu dla populacji objawowej wnioskodawca wskazał (rozdział 1.9. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy):**

- Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami.
- Krótki okres obserwacji badań klinicznych.
- Długoterminowe przeżycie w modelu przyjęte na podstawie danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby.
- Szacowanie kosztów zużycia zasobów w standardowej opiece o raport z 2017 roku.

##### Populacja przedobjawowa

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazują na znaczne różnice w efektach zdrowotnych osiągniętych między populacjami z dwoma oraz trzema kopiami genu SMN2. W porównaniu z nusinersenem oceniania



interwencja jest mniej skuteczna (-0,01 QALY) w populacji z 3 kopiami genu. W populacji z 2 kopiami genu różnica QALY na korzyść interwencji jest wyraźnie wyższa niż w wariancie podstawowym (0,64 vs 0,25 z BC). W porównaniu z ryśdypłamem inkrementalny QALY wyniosły 4,07 z populacji z trzema kopiami SMN2 oraz 8,41 z dwoma kopiami genu SMN2.

**Jako główne ograniczenia modelu dla populacji przedobjawowej wnioskodawca wskazał (rozdział 1.9. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy):**

- Niewielka ilość pacjentów włączonych do badań oceniających wnioskowaną technologię.
- Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami.
- Krótki okres obserwacji badań klinicznych.
- Szacowanie kosztów zużycia zasobów w standardowej opiece o raport z 2017 roku.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Modele ekonomiczne w zakresie skuteczności klinicznej skonstruowano w oparciu o dane które nie zostały poddane syntezie ilościowej, w związku z czym modele odnoszą się do potencjalnie heterogenicznych populacji. Wnioskowanie o względnej skuteczności interwencji jest obarczone dużą niepewnością. Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki w dodatkowym wariancie, uwzględniającym dane z analizy MAIC wskazują na niższą przewagę ocenianej interwencji względem komparatorów w zakresie efektów zdrowotnych w populacji objawowej (oraz wynikające z niej wyższe współczynniki kosztów-efektywności). Należy jednak mieć na uwadze że wykorzystanie w ww. wariancie porównanie pośrednie oparto o wyniki tylko dwóch badań (STR1VE oraz START). Nie dostarczono oszacowań opartych o dopasowane dane z populacji przedobjawowej. W związku z powyższym kierunek oraz wielkość niepewności związanej z modelowaniem na niedopasowanych populacjach są niemożliwe do oszacowania.

#### Populacja objawowa

Wykorzystanie danych bezpośrednio z badań klinicznych spowodowało zauważalne różnice w zamodelowanym dla poszczególnych stanów ryzyku zgonu lub wentylacji mechanicznej w początkowych cyklach modelu, pomimo braku potwierdzających to danych porównawczych.

W modelu populacji objawowej pacjentom w stanie B („chodzenie bez pomocy”) przypisano użyteczność z populacji ogólnej (za Golicki 2021). Opis stanu B wskazuje na możliwe pewne objawy choroby, które w opinii Analityków mogą mieć negatywny na jakość życia chorego. Założenie to jest niespójne z innymi założeniami wnioskodawcy dotyczącymi stanu B, m.in. uwzględnienia w nim kosztów wentylacji mechanicznej, rehabilitacji i fizjoterapii czy żywienia dojelitowego/pozajelitowego.

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie zagranicznych źródeł (Edwards 2020, US ICER). Dane dla populacji polskiej dostępne były wyłącznie dla populacji generalnej (wykorzystano w stanach A oraz B modelu). Źródła danych dot. użyteczności charakteryzowały się heterogenicznością metodologiczną.

W modelu przyjęto szereg założeń dotyczących przebywania pacjentach w poszczególnych stanach modelu, m.in.:

- Maksymalne przeżycie pacjentów w stanie „stała wentylacja mechaniczna” ograniczono do 16 lat;
- Maksymalny czas przeżycia w stanie D ograniczono do 4 lat (wartość wynikająca z przeżycia pacjentów przy naturalnym przebiegu choroby) plus okres obserwacji w badaniach klinicznych:
  - 4 lata + 60 miesięcy dla ON-A;
  - 4 lata + 60 miesięcy dla NUS;
  - 4 lata + 30 miesięcy dla RYS.
- Przeżycie w stanach „chodzenie bez pomocy” oraz „normalny rozwój” przyjęto za przeżyciem w populacji generalnej na podstawie danych z GUS.

#### Populacja przedobjawowa

W populacji przedobjawowej ze względu na ograniczoną dostępność danych dot. kamieni milowych wg. BSID (wyłącznie SPR1NT) w analizie podstawowej przyjęto definicję WHO. Analiza wrażliwości sugeruje duży wpływ

przyjętej skali na inkrementalne efekty zdrowotne (w porównaniu z nusinersenem w wariacie wykorzystującym BSID wykazano najwyższą przewagę nusinersenu, 0,93 QALY).

Użyteczność stanów HS-BRND („normalny rozwój w szerokim spektrum”), HS3a („chodzenie opóźnione”) oraz HS3b („SMA o opóźnionym początku”) przyjęto jako użyteczność w populacji generalnej (na podstawie Golicki 2017. Powyższym stanom przypisano koszty ze stanu B modelu dla populacji objawowej (opisano powyżej) które w opinii analityków wykraczają poza ponoszone w populacji generalnej.

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie zagranicznych źródeł (Edwards 2020, US ICER, Thompson 2017). Dane dla populacji polskiej dostępne były wyłącznie dla populacji generalnej (wykorzystano w stanach HS3a, HS3b oraz HS-BRND modelu). Źródła danych dot. użyteczności charakteryzowały się heterogenicznością metodologiczną.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca deklaruje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu (wprowadzono wartości zerowe i skrajne oraz testowano powtarzalność wyników) która nie wykazała błędów.

Walidacja wewnętrzna modelu przeprowadzone przez analityków Agencji nie wykazała błędów strukturalnych w modelu.

W ramach analizy konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych. Odnaleziono szereg analiz oceniających efektywność kosztową stosowania wnioskowanej interwencji. Ich wyniki przedstawiono w rozdziale 2.1.4. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

Nie odnaleziono dowodów pochodzących z badań o wystarczająco długim horyzoncie czasowym pozwalającym na przeprowadzenie z ich wykorzystaniem walidacji zewnętrznej modeli wnioskodawcy.

### 5.3.1. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla populacji przedobjawowej, w podziale na subpopulacje z 2 oraz 3 kopiami genu SNM2.

**Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej w podziale na subpopulacje wg. Ilości kopi genu SNM2. Populacja przedobjawowa. Perspektywa NFZ. Wariant z RSS**

Parametr	3 kopie SNM2			2 kopie SNM2		
	ON-A	NUS	RYS	ON-A	NUS	RYS
Efekt [QALY]	26,136	26,145	22,064	25,390	24,751	16,977
Efekt inkrementalny [QALY]	-	-0,0092	4,0726	-	0,639	8,412
Koszt leczenia [zł]		7 789 710	11 479 203		7 960 260	12 048 502
Koszt inkrementalny [zł]	-			-		
ICUR [zł/QALY]	-			-		

W analizie uwzględniającej wyłącznie subpopulację z 3 kopiami genu SNM2 z populacji przedobjawowej (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem RSS) stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce nusinersenu jest oraz mniej skuteczne. W porównaniu z rysdyplamem stosowanie ON-A jest oraz skuteczniejsze.

W analizie uwzględniającej wyłącznie subpopulację z 3 kopiami genu SNM2 z populacji przedobjawowej (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem RSS) stosowanie ON-A w miejsce NYS i skuteczniejsze. Wnioskowana interwencja dominuje. W porównaniu z rysdyplamem stosowanie ON-A oraz skuteczniejsze.

Tabela 31. Wyniki analizy progowej w podziale na subpopulacje wg. ilości kopi genu SNM2. Populacja przedobjawowa. Perspektywa NFZ. Wariant z RSS

	3 kopie SNM2		2 kopie SNM2	
	Cena progowa [ICUR]	Cena progowa [CUR]	Cena progowa [ICUR]	Cena progowa [CUR]
ON-A vs NUS				
ONA-A vs RYS				

Tabela 32. Probabilistyczna analiza wrażliwości, populacja przedobjawowa, subpopulacja z 3 kopiami SNM2

	Koszt całkowity [zł]		Efekt [QALY]		Inkrementalne koszty całkowite [zł]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [zł/QALY]
	ON-A	NUS	ON-A	NUS			
Średnia		7 412 537	26,14	26,15		-0,01	
Min		6 937 276	26,14	26,15		-0,01	
Max		8 004 202	26,14	26,15		-0,01	

Tabela 33. Probabilistyczna analiza wrażliwości, populacja przedobjawowa, subpopulacja z 3 kopiami SNM2

	Koszt całkowity [zł]		Efekt [QALY]		Inkrementalne koszty całkowite [zł]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [zł/QALY]
	ON-A	RIS	ON-A	RIS			
Średnia		11 136 414	26,14	22,29		3,85	
Min		10 631 566	26,14	21,87		4,26	
Max		11 726 877	26,14	22,74		3,39	

Tabela 34. Probabilistyczna analiza wrażliwości, populacja przedobjawowa, subpopulacja z 2 kopiami SNM2

	Koszt całkowity [zł]		Efekt [QALY]		Inkrementalne koszty całkowite [zł]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [zł/QALY]
	ON-A	NUS	ON-A	NUS			
Średnia		7 581 759	25,43	24,83		0,60	
Min		7 272 397	25,35	24,67		0,68	
Max		8 030 118	25,50	24,97		0,54	

Tabela 35. Probabilistyczna analiza wrażliwości, populacja przedobjawowa, subpopulacja z 2 kopiami SNM2

	Koszt całkowity [zł]		Efekt [QALY]		Inkrementalne koszty całkowite [zł]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [zł/QALY]
	ON-A	RIS	ON-A	RIS			
Średnia		11 762 554	25,43	17,48		7,95	
Min		10 834 920	25,35	16,47		8,88	
Max		13 238 174	25,50	18,39		7,11	

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Perspektywa analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjentów).

##### Horyzont czasowy

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy została przygotowana dla 10-letniego horyzontu czasowego (okres 10.2024-09.2034). W opinii wnioskodawcy, przyjęcie takiego horyzontu czasowego pozwoli na realniejszą ocenę konsekwencji wynikających z refundacji produktu leczniczego Zolgensma.

##### Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący zakłada brak kontynuacji refundacji onasemnogenu abeparwówek w populacji docelowej w ramach grupy limitowej 1255.0 Onasemnogen abeparwówek od 1 października 2024 roku. Z kolei scenariusz nowy przewiduje, iż od 1 października 2024 roku refundacja onasemnogenu abeparwówek będzie kontynuowana w populacji docelowej spełniającej kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.102.FM.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego).

Obliczenia analizy przeprowadzono z wykorzystaniem programu MS Excel.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q z białeliczną 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. Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z programem lekowym B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Należy zwrócić uwagę, że do populacji docelowej nie będą kwalifikować się wszystkie nowozdiagnozowane przypadki SMA w Polsce. Na taki stan wpływają przede wszystkim kryteria dotyczące liczby kopii genu SMN2 oraz kryterium wieku.

Zgodnie z kryteriami programu lekowego wszyscy pacjenci z populacji docelowej muszą być zdiagnozowani w ramach Narodowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objawy w momencie skriningu występują u ok. 11% chorych. Na populację docelową składają się zatem zarówno pacjenci z objawowym, jak i przedobjawowym SMA, przy czym większość pacjentów stanowić będą zatem pacjenci z SMA na etapie przedobjawowym choroby. Zatem, populację docelową podzielono na dwie następujące podgrupy:

- chorzy z SMA typu 1 z objawową postacią choroby,
- chorzy z przedobjawową postacią choroby.

Jako dane źródłowe wykorzystane do oszacowania populacji docelowej, wykorzystano:

- dane GUS z 2022 roku;
- wyniki Narodowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce (NPBPN);

- publikację Jedrzejowska 2010;

Przeprowadzono również obliczenia przy wykorzystaniu alternatywnych skrajnych wartości dotyczących zapadalności na SMA. Oszacowane liczebności posłużyły do oszacowania populacji w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym.

### Udziały w rynku

Na chwilę obecną zarejestrowane są trzy leki do leczenia SMA: Spinraza (nusinersen), Zolgensma (terapia genowa ON-A) oraz Evrysdi (rysdyplam). Wnioskodawca zatem szacował udziały pomiędzy trzy wskazane technologie, oddzielnie dla scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”.

#### Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Z uwagi na brak dostępu do onasemnogenu abeparwovek założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej w momencie zdiagnozowana SMA rozpoczną leczenie NUS lub RYS. Udziały leków zostały oszacowane na podstawie aktualnych danych NFZ dotyczących liczby pacjentów <1 roku życia, u których stosowane są leki z programu B.102.FM. Założono, że w przypadku braku finansowania terapii genowej Zolgensma jej udziały przejmą NUS i RYS proporcjonalnie do ich aktualnych udziałów.

#### Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Wszyscy pacjenci otrzymają leczenie za pomocą ON-A, zaś pozostali rozpoczną leczenie NUS lub RYS. W rozdz. 1.6.2 BIA wnioskodawcy wymieniono czynniki uniemożliwiające podanie ON-A niewynikające bezpośrednio z definicji populacji docelowej (wiek pacjenta, liczba kopii SMN2), zgodne z zapisami ChPL dla produktu Zolgensma oraz treścią programu lekowego. W przypadku źródła danych, na podstawie których możliwe jest wskazanie odsetka chorych z populacji docelowej, u których będą występować przeciwwskazania do stosowania ON-A, są dane pochodzące z protokołów badań klinicznych dla ON-A (START, STR1VE-US i STR1VE-EU).

Podsumowanie udziałów dla obu rozpatrywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Udziały poszczególnych terapii – wartości przyjęte w analizie**

Parametr	Stan aktualny		Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”			
					Objawowe SMA		Przedobjawowe SMA	
	Liczba pacjentów	Udział	Odsetek	Liczba pacjentów	Odsetek	Liczba pacjentów	Odsetek	Liczba pacjentów
ON-A	18	49%	0%	0	86,7%	3	87,5%	24
NUS	18	3	95%	30	12,6%	0	11,8%	3
RYS	1	49%	5%	1	0,7%	0	0,7%	0
<b>Łącznie</b>	<b>37</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>31</b>	<b>100%</b>	<b>3</b>	<b>100%</b>	<b>28</b>

### Koszty

W analizie uwzględniono koszty związane z leczeniem pacjentów w ramach programu lekowego dedykowanego terapii SMA, będącymi kosztami bezpośrednimi medycznymi:

- koszty leków (ON-A, NUS, RYS),
- koszt podania leku,
- koszt kwalifikacji do programu lekowego,
- koszt diagnostyki i monitorowania leczenia.

Ponadto uwzględniono koszty standardowej opieki nad pacjentami z rdzeniowym zanikiem mięśni, ponoszonej przez wszystkich pacjentów niezależnie od stosowanej terapii. Kategorie tych kosztów oraz informacje dotyczące ich szczegółowego oszacowania zamieszczono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Na podstawie modeli ekonomicznych dla pacjentów z objawowym i przedobjawowym SMA wnioskodawca skalkulował koszty ponoszone na pacjenta w ciągu 10 lat.

Szczegóły dotyczące oszacowania kosztów przedstawiono w rozdziale 1.7. analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Liczebność
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	31 rocznie (min: 24, max: 33)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	27
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Objawowe SMA typu 1 rocznie: 3 Przedobjawowe SMA rocznie: 24

Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym wynosi rocznie 24 przedobjawowych pacjentów oraz trzech objawowych.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów kontynuujących terapię w scenariuszu nowym w rozłożeniu na 10 lat horyzontu analizy oraz łączną liczbę pacjentów. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy po 10 latach refundacji produktu Zolgensma łączna populacja chorych ze zdiagnozowanym SMA wynosić będzie 282 pacjentów, w tym 246 pacjentów (219 + 27) leczonych lekiem onasemnogen abeparwovek.

Tabela 38. Liczba pacjentów kontynuujących terapię – scenariusz „nowy”

Populacja	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok	6 rok	7 rok	8 rok	9 rok	10 rok
Objawowy SMA typu 1	0	3	7	10	14	17	21	24	28	31
ON-A	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Pacjenci przedobjawowi (≤ 3 kopiami SMN2)	0	28	56	83	111	139	167	195	222	250
ON-A	0	24	49	73	97	122	146	170	195	219
Suma	0	31	63	94	125	156	188	219	250	282

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	0	0		
Koszty pozostałe	1 354 367	3 224 410		
w tym koszty NUS	18 139 540	27 209 309		
w tym koszty RYS	268 771	640 803		
Koszty sumaryczne	19 762 678	31 074 522		
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	246 679 270	246 679 270		
Koszty pozostałe	1 233 420	2 953 792		
w tym koszty NUS	2 282 619	3 423 929		
w tym koszty RYS	33 821	80 637		
Koszty sumaryczne	250 229 131	253 137 628		
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	246 679 270	246 679 270		
Koszty pozostałe	-120 947	-270 618		

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
w tym koszty NUS	-15 856 920	-23 785 380		
w tym koszty RYS	-234 950	-560 166		
<b>Koszty sumaryczne</b>	230 466 453	222 063 106		

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy dla perspektywy płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach refundacji. Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii produktem Zolgensma w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wyniesie [redacted]. W przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wzrost wydatków wyniesie około 230,5 mln zł w I roku oraz około 222,1 mln zł w II roku.

W analizie uwzględniono 10-letni horyzont czasowy – w świetle specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego – SMA jest jednostką chorobową, której konsekwencje dla chorych będą ujawniać się od pierwszych tygodni/miesięcy życia i będą trwać aż do jego końca. Przyjęcie standardowe dwuletniego horyzontu czasowego nie odzwierciedlałoby realnej oceny konsekwencji wynikających z refundacji produktu leczniczego Zolgensma. Z tego względu w poniższej tabeli przedstawiono wydatki całkowite dla scenariusza „istniejącego”, „nowego” oraz wydatki inkrementalne skumulowane dla pierwszych 10 lat refundacji produktu leczniczego Zolgensma (zarówno z RSS oraz bez RSS). Szczegółowe informacje, w tym wydatki w poszczególnych latach w 10-letnim horyzoncie czasowym przedstawiono w modelu wnioskodawcy.

**Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	bez RSS	z RSS
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Suma wydatków w ciągu 10 lat	718 724 007	
<b>Scenariusz nowy</b>		
Suma wydatków w ciągu 10 lat	2 629 089 730	
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Suma wydatków w ciągu 10 lat	<b>1 910 365 723</b>	
Scenariusz minimalny	1 473 104 617	
Scenariusz maksymalny	2 007 510 926	

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy dla perspektywy płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się z sumą wydatków płatnika publicznego w ciągu 10 lat refundacji produktu Zolgensma na poziomie [redacted] w przypadku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka. Bez uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka suma wydatków wyniesie około 1 mld 910,34 mln złotych.

Warto zauważyć, iż wnioskodawca w analizie wpływu na budżet przedstawił wyniki dla analizy podstawowej z podziałem na oszacowania z perspektywy NFZ, z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz z perspektywy społecznej. W niniejszym raporcie przedstawiono koszty ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ). Wyniki dla perspektywy wspólnej oraz społecznej przedstawiono w zaktualizowanym modelu wnioskodawcy dostarczonym w ramach uzupełnień względem wymagań minimalnych.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyjaśnienie przedstawiono w rozdz. 1.4.3 BIA wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	–

#### Ograniczenia analizy wpływu na budżet według wnioskodawcy (rozdz. 1.9 BIA wnioskodawcy):

- „Biorąc pod uwagę korzyści wynikające z jak najszybszego wdrożenia leczenia SMA oraz ryzyko postępu choroby w przypadku zwłoki w rozpoczęciu terapii [36], w analizie uwzględniono jedynie pacjentów noworozpoznanych z SMA w latach 2024-2034, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Liczbę nowych przypadków SMA skalkulowano na podstawie najbardziej aktualnych wyników Narodowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków. Można zatem uznać, iż oszacowana liczebności populacji docelowej jest wysoce wiarygodna.
- W analizie przyjęto założenie, że liczba żywych urodzeń będzie stała w horyzoncie czasowym i równa tej liczbie z roku 2022. Prognoza ludności na lata 2023-2060 opracowana przez GUS wskazuje, że liczba urodzeń w Polsce będzie sukcesywnie malała, zatem założenie o stałej liczbie urodzeń w każdym roku 2022-2032 może prowadzić do zawyżenia liczebności populacji docelowej, co stanowi założenia konserwatywne.
- Po uwzględnieniu przyjętych założeń dla pacjentów, którzy będą zdiagnozowani z SMA, w scenariuszu nowym maksymalizowana jest liczba chorych, którzy będą leczeni za pomocą ON-A. Należy jednak podkreślić, że jest to zgodne z praktyką kliniczną (najmłodsze dzieci zdiagnozowane w badaniu przesiewowym otrzymują terapię genową, jeśli nie mają do niej przeciwwskazań).
- 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, a po kilku latach uzyskamy oszczędności dla płatnika publicznego. Lek Zolgensma, wskazywany we wstępnych doniesieniach mediów jako „najdroższy lek świata”,



*po uwzględnieniu proponowanych mechanizmów podziału ryzyka, okazuje się nie być aż tak drogi, a w perspektywie wieloletniej może być nawet tańszy niż koszty obecnie refundowanych terapii (NUS, RYS).”*

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie danych wejściowych do modelu. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie. Model można uznać za aktualny na dzień złożenia w wniosku w zakresie danych wejściowych.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali ON-A (a także NUS i RYS) w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w przyszłości w rynku analizowanych leków.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej. Zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdz. 1.8.5 BIA wnioskodawcy.

Uwzględniono również dwa scenariusze: scenariusz minimalny i maksymalny, uwzględniające skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny/maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego. Minimalną oraz maksymalną wielkość populacji docelowej wykorzystaną w analizie scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdz. 1.8.5 BIA wnioskodawcy. Wyniki dla obu scenariuszy (min/max) przedstawiono w tabeli w rozdz. 6.2. niniejszej AWA.

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ, jako sumę wydatków płatnika w czasie pierwszych 10 lat refundacji produktu leczniczego Zolgensma, przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ**

Scenariusze/warianty	Perspektywa NFZ		Zmiana względem analizy podstawowej [pkt %]
		bez RSS	
Alternatywne parametry do typu SMA		1 910 365 723	0
Odsetek pacjentów z liczbą kopii genu SMN2 ≤3		2 350 837 109	23
Odsetek pacjentów z wczesnymi objawami		1 903 876 326	0
Udział ON-A na poziomie 75% u chorych z brakiem przeciwwskazań		1 432 774 293	-25
Przeciwwskazania do stosowania ON-A		2 185 346 504	14
Minimalne dawkowanie RYS		1 913 018 114	0
Maksymalne dawkowanie RYS		1 908 950 361	0

W ramach wykonanej przez wnioskodawcę scenariuszowej analizy wrażliwości testowano siedem scenariuszy. Przyjęcie powyższych scenariuszy nie zmienia wnioskowania. Największe zmiany wyników w analizie wrażliwości

w porównaniu wyników analizy podstawowej miały miejsce w przypadku uwzględnienia alternatywnego odsetka pacjentów z liczbą kopii genu SMN2  $\leq 3$  na podstawie badania Calucho 2018 (wzrost wydatków o 23 punkty procentowe). W przypadku scenariusza zakładającego udział ON-A na poziomie 75% u chorych z brakiem przeciwwskazań (względem 100% w analizie podstawowej) zanotowano spadek wydatków płatnika o 25 punkty procentowe.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji



## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowana treść programu lekowego B.102.FM. *Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni* (ICD-10: G12.0, G12.1) jest tożsama z treścią obowiązującego programu lekowego B.102.FM.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania onasemnogenu abeparwóweku (lek Zolgensma) we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni (SMA), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.07.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *zolgensma*, *onasemnogen abeparwówek*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji pozytywnych (NICE 2023, NICE 2021, HAS 2023, PBAC 2023, PBAC 2021, CDA-AMC 2021, IQWIG/G-BA 2021 Zorginstituutnederland 2021, SMC 2021, oraz 1 rekomendację AWMSG 2023 odnoszącą się do wyników opinii NICE HST15 oraz HST24.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na istotne kryteria kwalifikacji do leczenia ON-A takie jak wiek czy ilość kopii genu SMN2 oraz występujący typ mutacji SMA (mutacja bialleliczna genu SMN1) oraz na wyniki badań II fazy dla ON-A.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla Zolgensma (onasemnogen abeparwówek)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023	Leczenie pacjentów przedobjawowych w wieku poniżej 12 miesięcy z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q i bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Onasemnogen abeparwówek jest zalecany jako opcja leczenia przedobjawowego rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) z mutacją bialleliczną w genie SMN1 i nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 u niemowląt w wieku 12 miesięcy i młodszych. Jest on zalecany tylko wtedy, gdy firma zapewnia go zgodnie z umową handlową.
NICE 2021	Leczenie pacjentów z objawowym SMA1: rdzeniowy zanik mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Onasemnogen abeparwówek jest zalecany jako opcja w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) z mutacją bialleliczną w genie SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu1 u niemowląt, tylko jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mają 6 miesięcy lub mniej,</li> <li>• są w wieku od 7 do 12 miesięcy, a ich leczenie zostało uzgodnione przez krajowy zespół multidyscyplinarny.</li> </ul> Leczenie jest zalecane dla tych grup tylko wtedy, gdy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stała wentylacja przez ponad 16 godzin dziennie lub tracheostomia nie są konieczne,</li> <li>• firma zapewnia lek zgodnie z umową handlową.</li> </ul>
HAS 2023	Rdzeniowy zanik mięśni 5q (bialleliczna mutacja genu SMN1) z: (1) rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1 lub 2 lub (2) przedobjawowym oraz posiadającym do 3 kopii genu SMN2	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Pozytywna opinia dla refundacji tylko w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q (SMA) (mutacja bialleliczna w genie SMN1): <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów przedobjawowych z maksymalnie 3 kopiami genu SMN2;</li> <li>• z kliniczną diagnozą SMA typu 1, 2 lub 3.</li> </ul>

<b>PBAC 2023</b>	Leczenie pacjentów przedobjawowych w wieku do 9 miesięcy z rdzeniowym zanikiem i 3 kopiami genu SMN2	<b>Rekomendacja pozytywna</b> W przedłożonym ponownie standardowym wniosku o ponowną refundację zwrócono się o przedłużenie okresu obowiązywania Section 100 (Highly Specialised Drugs Program), wymaganego zezwolenia dla onasemnogen abeparwówek (ONA) do przedobjawowego leczenia niemowląt z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) i 3 kopiami genu SMN2.
<b>PBAC 2021</b>	Leczenie pacjentów w wieku poniżej 9 miesięcy z rdzeniowym zanikiem mięśni z rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjenci przedobjawowi posiadający 1-2 kopii genu SMN2	<b>Rekomendacja pozytywna warunkowo</b> PBAC zalecił umieszczenie w wykazie Section 100 (Program Leków Wysokospecjalistycznych) onasemnogen abeparwówek (ONA) w leczeniu SMA u pacjentów w wieku poniżej 9 miesięcy, z SMA typu 1 lub pacjentów przedobjawowych z 1-2 kopiami genu SMN2. Zalecenie PBAC dotyczące umieszczenia w wykazie opierało się między innymi na ocenie, że efektywność kosztowa ONA byłaby akceptowalna, gdyby została zminimalizowana do najmniej kosztownej terapii modyfikującej przebieg choroby, którą jest rysdyplam. PBAC uznał również, że w celu ograniczenia ryzyka finansowego dla Wspólnoty Narodów związanego z płatnością z góry za ONA w przypadku niepowodzenia leczenia, skutkującego zgonem, trwałą wentylacją lub brakiem skuteczności, wymagane byłoby porozumienie w sprawie podziału ryzyka oparte na wynikach.
<b>AWMSG 2023</b>	Populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	Produkt leczniczy Zolgensma spełnił kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na oceny prowadzone przez NICE: HST15 oraz HST24
<b>CDA-AMC 2021</b>	Leczenie dzieci w wieku poniżej 2 lat z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) z mutacjami biallelicznymi w genie przeżycia neuronu ruchowego 1 (SMN1)	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków zaleca, aby onasemnogen abeparwówek był refundowany w leczeniu pacjentów pediatrycznych z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z mutacjami biallelicznymi w genie neuronu ruchowego 1 (survival motor neuron 1) tylko wtedy, gdy spełnione są następujące warunki: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dokumentacja genetyczna rdzeniowego zaniku mięśni 5q z biallelicznymi mutacjami w genie przetrwałego neuronu ruchowego 1.</li> <li>• pacjenci, którzy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ objawowi lub przedobjawowi z 1 do 3 kopii genu SMN2 w wieku 180 dni lub młodszy;</li> <li>○ nie wymagają obecnie stałego karmienia lub wspomaganie wentylacji (inwazyjnego lub nieinwazyjnego).</li> </ul> </li> </ul>
<b>IQWIG/G-BA 2021</b>	Populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Lek Zolgensma jest wskazany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) związanym z 5q z mutacją bialleliczną w genie SMN1 i klinicznie zdiagnozowanym SMA typu 1,</li> <li>• pacjentów z SMA związanym z 5q z mutacją bialleliczną w genie SMN1 i maksymalnie 3 kopiami genu SMN2.</li> </ul>
<b>Zorginstituutne deland 2021</b>	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Holenderski Instytut Opieki Zdrowotnej zaleca onasemnogen abeparwówek (Zolgensma) w leczeniu pacjentów z objawowym rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) typu 1 i przedobjawowych pacjentów z SMA do trzech kopii genu SMN2. Powodem wydania tej opinii jest umieszczenie wspomnianego leku w pakiecie dla drogich leków. Care Institute przeprowadził ocenę w ramach "Beneluxa Initiative" i współpracował z Belgią i Irlandią.
<b>SMC 2021</b>	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Oceniane wskazanie: leczenie pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q (SMA) z dwualleliczną mutacją w genie SMN1 i kliniczną diagnozą SMA typu 1 lub pacjentów z 5q SMA z dwualleliczną mutacją w genie SMN1 i maksymalnie 3 kopiami genu SMN2. Ograniczenie SMC: w leczeniu <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentów z SMA typu 5q z mutacją dwualleliczną w genie SMN1 i kliniczną</li> <li>• diagnozą kliniczną SMA typu 1, lub przedobjawowych pacjentów z 5q SMA z mutacją dwualleliczną w genie SMN1 i do 3 kopii genu SMN2, u których oczekuje się rozwoju SMA typu 1</li> </ul> W badaniu fazy III z udziałem pacjentów z objawowym SMA typu 1 leczonych onasemnogen abeparwówek przeżywalność była znacznie lepsza niż w historycznej kohorcie kontrolnej. Ponadto, osiągnięte kamienie milowe motoryczne zasadniczo przekraczały naturalny przebieg SMA typu 1.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
<b>Austria</b>	Tak	Pełna refundacja, ceny nie są publicznie dostępne	Tak
<b>Belgia</b>	Tak	Częściowa refundacja	Nie
<b>Bułgaria</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	Tak	Częściowa refundacja	Tak
<b>Cypr</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Czechy</b>	Tak	Pełna refundacja	Tak
<b>Dania</b>	Tak	Pełna refundacja	Nie
<b>Estonia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Finlandia</b>	Tak	Pełna refundacja, ceny nie są publicznie dostępne	Tak
<b>Francja</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Grecja</b>	Tak	Pełna refundacja	Nie
<b>Hiszpania</b>	Tak	Pełna refundacja	Tak
<b>Holandia</b>	Tak	Pełna refundacja	Nie
<b>Irlandia</b>	Tak	Pełna refundacja	Nie
<b>Islandia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Liechtenstein</b>	Tak	Częściowa refundacja	Nie dotyczy
<b>Litwa</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Luksemburg</b>	Tak	Pełna refundacja	Tak
<b>Łotwa</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Malta</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Niemcy</b>	Tak	Pełna refundacja	Nie
<b>Norwegia</b>	Tak	Pełna refundacja	Tak
<b>Portugalia</b>	Tak	Pełna refundacja, ceny nie są publicznie dostępne	Tak
<b>Rumunia</b>	Tak	Pełna refundacja	Tak
<b>Słowacja</b>	Tak	Pełna refundacja	Tak
<b>Słowenia</b>	Tak	Pełna refundacja	Tak
<b>Szwajcaria</b>	Tak	Pełna refundacja	Tak
<b>Szwecja</b>	Tak	Pełna refundacja, ceny nie są publicznie dostępne	Nie
<b>Węgry</b>	Tak	Pełna refundacja, ceny nie są publicznie dostępne	Tak
<b>Włochy</b>	Tak	Pełna refundacja	Tak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Zolgensma we wnioskowanym wskazaniu jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w Austrii, Belgii, Chorwacji, Czechach, Danii, Finlandii, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Irlandii, Lichtenstainie, Luksemburgu, Niemczech, Norwegii, Portugalii, Rumunii, Słowacji, Słowenii, Szwajcarii, Szwecji, Węgrzech oraz Włoszech. Szczegóły przedstawiono w tabeli powyżej.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.06.2024 znak PLR.4500.1015.2024.5.JWI; PLR.4500.1016.2024.4.JWI; PLR.4500.1017.2024.5.JWI; PLR.4500.1018.2024.5.JWI; PLR.4500.1019.2024.5.JWI; PLR.4500.1020.2024.5.JWI; PLR.4500.1021.2024.5.JWI; PLR.4500.1022.2024.5.JWI; PLR.4500.1023.2024.5.JWI; PLR.4500.1024.2024.5.JWI; PLR.4500.1025.2024.5.JWI; PLR.4500.1026.2024.5.JWI; PLR.4500.1027.2024.4.JWI; PLR.4500.1028.2024.4.JWI; PLR.4500.1029.2024.4.JWI; PLR.4500.1030.2024.4.JWI; PLR.4500.1031.2024.4.JWI; PLR.4500.1032.2024.4.JWI; PLR.4500.1033.2024.4.JWI; PLR.4500.1034.2024.4.JWI; PLR.4500.1035.2024.4.JWI; PLR.4500.1036.2024.4.JWI (data wpływu do AOTMiT 06.06.2024), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją (1. wniosek kontynuacyjny) produktów leczniczych:

- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701083;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 1 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701090;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701106;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 3 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701113;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701120;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701137;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 4 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701144;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701151;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701168;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 5 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701175;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701182;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227701199;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 6 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702820;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702837;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702844;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 7 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702851;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702868;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji, 2 x 10<sup>13</sup> vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml , kod GTIN: 05397227702875;

- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 8 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702882;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702899;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 9 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702912;
- Zolgensma, Onasemnogenum abeparvovecum, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 8 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702905 ;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.06.2024, znak OT.423.1.38.2024.2.BT. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 8.07.2024 r. pismem znak OT.423.1.38.2024.3.MPK z dnia 8.07.2024 r.

### Problem zdrowotny

Rdzeniowy zanik mięśni związany z mutacjami genu SMN1 (SMA5q) jest chorobą genetycznie uwarunkowaną, dziedziczną jako cecha autosomalna recesywna. Jest to ciężka i postępująca choroba, doprowadzająca w większości przypadków do unieruchomienia i niewydolności oddechowej. SMA zaliczane jest do chorób rzadkich z częstością występowania około 1 na 7,4 tys. urodzeń. Obecnie w Polsce na SMA choruje ok. 1 200 osób.

### Alternatywne technologie medyczne

W ramach wyszukiwania odnaleziono dwa dokumenty: wytyczne kanadyjskie dotyczące genowej terapii zastępczej w SMA (2022) oraz dokument europejski 2024 update: European Consensus Statement On Gene Therapy For Spinal Muscular Atrophy (2024).

Podsumowując, stanowisko europejskich (2020) oraz kanadyjskich (2022) specjalistów w zakresie zaleceń dotyczących stosowania terapii genowej w leczeniu SMA są ze sobą zgodne. We włączonych dokumentach wskazano na wysoką skuteczność kliniczną terapii wykorzystującej wektor wirusowy zastępujący gen SMN1. W stanowiskach podkreślono również, iż u pacjentów z objawami, wiek w momencie wystąpienia choroby, czas trwania choroby i stan funkcji motorycznych w momencie rozpoczęcia leczenia są najważniejszymi czynnikami prognozującymi odpowiedź na leczenie, z kolei u pacjentów w przedobjawowym stadium choroby najważniejszym czynnikiem pozwalającym przewidzieć kliniczne obciążenie chorobą i wiek wystąpienia objawów jest liczba kopii genu SMN2. Zwrócono również uwagę na masę ciała dzieci w momencie podania leku, czy lepszą skuteczność leku podanego w stadium przedobjawowym.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

#### Populacja przedobjawowa

##### Przeżycie wolne od zdarzeń

W żadnym z badań włączonych do przeglądu nie zaobserwowano zdarzeń zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej w okresie obserwacji.

##### Kamienie milowe rozwoju motorycznego

###### *ONA-A vs. RYS*

W grupie pacjentów stosujących ON-A zarówno z 2 jak i 3 kopiami genu SMN2 odsetek pacjentów z samodzielnym siadem (tylko w grupie z 2 kopiami genu SMN2), staniem z podparciem, samodzielnym staniem, chodem z podparciem oraz samodzielnym chodem był wyższy niż w grupie stosującej RYS. Jedynie w grupie pacjentów z 3 kopiami genu SMN2 pacjenci w grupie RYS stanowili wyższy odsetek w kamieniu milowym dotyczącym samodzielnego siadu.

###### *ON-A vs. NUS*

Odsetki pacjentów leczonych ON-A oraz NUS osiągających analizowane powyżej kamienie milowe rozwoju motorycznego wg WHO były większe w przypadku kohorty z dwoma kopiami SMN2, niż w kohorcie z trzema kopiami SMN2.



### Skala CHOP-INTEND

#### *ONA-A vs. RYS*

U wszystkich pacjentów otrzymujących terapię ON-A (100% pacjentów z 2 kopiami genu SMN2) oraz RYS (100%) odnotowano wynik w skali CHOP-INTEND  $\geq 40$  punktów.

#### *ONA-A vs. NUS*

W kohorcie pacjentów z dwoma kopiami SMN2 otrzymujących terapię genową ON-A u wszystkich pacjentów (100%) odnotowano wynik w skali CHOP-INTEND  $\geq 58$  punktów, natomiast u 67% pacjentów otrzymujących NUS uzyskano wynik  $\geq 60$  pkt.

### **Populacja objawowa**

#### Przeżycie wolne od zdarzeń

#### *ONA-A vs. RYS*

W porównaniu ON-A vs RYS wyniki wskazują na wysokie wskaźniki przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od konieczności stosowania trwałej wentylacji. Odsetek pacjentów pozostających przy życiu był zbliżony w grupach ON-A i RYS.

#### *ONA-A vs. NUS*

Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od konieczności stosowania trwałej wentylacji był wyższy w badaniach dla ON-A (START, STR1VE-US, STR1VE-EU) w porównaniu z badaniami dla NUS (ENDEAR/SHINE).

#### Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego

#### *ONA-A vs. RYS*

Odsetek pacjentów w punktach końcowych zdefiniowanych jako siedzenie bez podparcia przez co najmniej 5 oraz 30 sekund był wyższy we wszystkich badaniach w grupie ON-A niż w grupie RYS.

#### *ONA-A vs. NUS*

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zdolność do kontroli głowy, samodzielnego siadu, samodzielnego chodu był wyższy wśród pacjentów stosujących ON-A w porównaniu z pacjentami otrzymującymi NUS niezależnie od okresu obserwacji.

### Skala CHOP-INTEND

#### *ONA-A vs. RYS*

W grupie ON-A odsetki pacjentów, którzy uzyskali  $\geq 40$  pkt.,  $\geq 50$  pkt. lub  $\geq 60$  pkt. w skali CHOP-INTEND w okresie obserwacji 24 miesięcy były wyższe w porównaniu do grupy RYS.

#### *ONA-A vs. NUS*

W badaniach dla ON-A średnia zmiana w skali CHOP-INTEND w porównaniu z wartością początkową była wyższa w porównaniu z badaniami dla NUS.

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### **Populacja objawowa**

#### Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie, związane z leczeniem

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane (ON-A: 97%-100% vs RYS: 100%) oraz jedno SAE (powyżej 60% podczas faz podstawowych badań oraz 70% i powyżej podczas obserwacji długoterminowej/*extension*) był porównywalny wśród pacjentów leczonych ON-A oraz RYS. Zdarzenia niepożądane lub ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem występowały częściej w badaniach dla ON-A w porównaniu z pacjentami leczonymi RYS.

#### **Populacja przedobjawowa**

#### Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie, związane z leczeniem

Zarówno w badaniu dla ON-A, jak i w badaniu dla NUS u wszystkich pacjentów (100%) wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych

związanych z leczeniem był wyższy w ramieniu ON A w porównaniu z NUS. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane był niższy w grupie ON- w porównaniu z NUS.

Zarówno wśród pacjentów leczonych ON-A, jak i u pacjentów leczonych RYS oraz pacjentów leczonych NUS nie odnotowano wystąpienia: zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu/terapii, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zgonów.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

#### Populacja objawowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji objawowej stosowanie ON-A jest [ ] i skuteczniejsze w porównaniach z nusinersenem oraz rysdyplamem. Oszacowany ICUR (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem proponowanego RSS) wyniósł:

- [ ] w porównaniu z nusinersenem,
- [ ] w porównaniu z rysdyplamem.

#### Populacja przedobjawowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji objawowej stosowanie ON-A jest [ ] i skuteczniejsze w porównaniach z nusinersenem oraz rysdyplamem (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem proponowanego RSS) [ ] .

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji zachodzą art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Zolgensma, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (nusinersen) wynosi:

- [ ] w populacji objawowej,
- [ ] w populacji przedobjawowej.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym wynosi rocznie 24 przedobjawowych pacjentów oraz trzech objawowych.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy dla perspektywy płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach refundacji. Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii produktem Zolgensma w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wyniesie [ ] . W przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wzrost wydatków wyniesie około 230,5 mln zł w I roku oraz około 222,1 mln zł w II roku.

W analizie uwzględniono 10-letni horyzont czasowy – w świetle specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego – SMA jest jednostką chorobową, której konsekwencje dla chorych będą ujawniać się od pierwszych tygodni/miesięcy życia i będą trwać aż do jego końca. Przyjęcie standardowe dwuletniego horyzontu czasowego nie odzwierciedlałoby realnej oceny konsekwencji wynikających z refundacji produktu leczniczego Zolgensma.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy po 10 latach refundacji produktu Zolgensma łączna populacja chorych ze zdiagnozowanym SMA wynosić będzie 282 pacjentów, w tym 246 pacjentów (219 + 27) leczonych lekiem onasemnogen abeparwovek.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy dla perspektywy płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się z sumą wydatków płatnika publicznego w ciągu 10 lat refundacji produktu Zolgensma na poziomie [ ] w przypadku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka. Bez uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka suma wydatków wyniesie około 1 mld 910,4 mln złotych.

W ramach wykonanej przez wnioskodawcę scenariuszowej analizy wrażliwości testowano siedem scenariuszy. Przyjęcie powyższych scenariuszy nie zmienia wnioskowania. Największe zmiany wyników w analizie wrażliwości w porównaniu wyników analizy podstawowej miały miejsce w przypadku uwzględnienia alternatywnego odsetka pacjentów z liczbą kopii genu SMN2  $\leq 3$  na podstawie badania Calucho 2018 (wzrost wydatków o 23 punkty

procentowe). W przypadku scenariusza zakładającego udział ON-A na poziomie 75% u chorych z brakiem przeciwwskazań (względem 100% w analizie podstawowej) zanotowano spadek wydatków płatnika o 25 punkty procentowe.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali ON-A (a także NUS i RYS) w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w przyszłości w rynku analizowanych leków.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag. Wnioskowana treść programu lekowego B.102.FM. *Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni* (ICD-10: G12.0, G12.1) jest tożsama z treścią obowiązującego programu lekowego B.102.FM.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji pozytywnych (NICE 2023, NICE 2021, HAS 2023, PBAC 2023, PBAC 2021, CDA-AMC 2021, IQWiG/G-BA 2021 Zorginstituutnederland 2021, SMC 2021). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na istotne kryteria kwalifikacji do leczenia ON-A takie jak wiek czy ilość kopii genu SMN2 oraz występujący typ mutacji SMA (mutacja bialleliczna genu SMN1) oraz na wyniki badań II fazy dla ON-A.

## **11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

## 12. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Bartoli 2020** 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.
- Bischof 2021** 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).
- Dabbous 2029** 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.
- ENDEAR** 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, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017 Nov 2;377(18):1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752.
- FIREFISH** Baranello, G., Darras, B. T., Day, J. W., Deconinck, N., Klein, A., Masson, R., Mercuri, E., Rose, K., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Khwaja, O., Kletzl, H., Scalco, R. S., Seabrook, T., Fontoura, P. and Servais, L. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine.* 2021. 384(10)(915-923).
- LT-001** Mendell, J. R., Al-Zaidy, S. A., Lehman, K. J., McColly, M., Lowes, L. P., Alfano, L. N., Reash, N. F., Iammarino, M. A., Church, K. R., Kleyn, A., Meriggioli, M. N. and Shell, R. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurology.* 2021. 78(7)(834-841)
- NURTURE** Crawford TO, Swoboda KJ, Hwu W-L, Crawford TO, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Parsons JA, Ryan MM, Butterfield RJ, Topaloglu H, Ben-Omran T, Sansone VA, Jong Y-J, i in. (2019) 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(11):842–856.
- NURTURE** Crawford TO, Swoboda KJ, De Vivo DC, Bertini E, Hwu WL, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Nazario AN, Parsons JA, Pechmann A, Ryan MM, Butterfield RJ, Topaloglu H, Ben-Omran T, Sansone VA, Jong YJ, Shu F, Zhu C, Raynaud S, Lago TR, Paradis AD, Foster R, Chin R, Berger Z; NURTURE Study Group. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study. *Muscle Nerve.* 2023 Aug;68(2):157-170. doi: 10.1002/mus.27853.
- RAINBOWFISH** Finkel RS, Farrar MA, D Vlodayets, L Servais, i inn. RAINBOWFISH: Preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic SMA. *AAN 2022; prezentacja:* <https://medically.gene.com/content/dam/pdmahub/restricted/neurology/aan-2022/AAN-2022-poster-richard-RAINBOWFISH-a-study-of-risdiplam-in-infants.pdf>
- Ribero 2022** 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/cer-2021-0216.
- SHINE** Dane dot. badania SHINE (NCT02594124) zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02594124> [dostęp 18.07.2024]
- SPR1NT** Strauss, K. A., Farrar, M. A., Muntoni, F., Saito, K., Mendell, J. R., Servais, L., McMillan, H. J., Finkel, R. S., Swoboda, K. J., Kwon, J. M., Zaidman, C. M., Chiriboga, C. A., Iannaccone, S. T., Krueger, J. M., Parsons, J. A., Shieh, P. B., Kavanagh, S., Wigderson, M., Tauscher-Wisniewski, S., McGill, B. E., ... Macek, T. A. (2022). Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nature medicine*, 28(7), 1390–1397. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01867-3>
- START** Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K, Kissel JT, Nagendran S, L'Italien J, Sproule DM, Wells C, i in. (2017) Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* 377(18):1713–1722.

<b>STR1VE-UE</b>	Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, Corti S, Daron A, Deconinck N, Servais L, Straub V, Ouyang H, Chand D, Tauscher-Wisniewski S, Mendonca N, Lavrov A; STR1VE-EU study group. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2021 Oct;20(10):832-841.
<b>STR1VE-US</b>	Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, Iannaccone ST, Kuntz NL, Peña LDM, Shieh PB, Smith EC, Kwon JM, Zaidman CM, Schultz M, Feltner DE, Tauscher-Wisniewski S, Ouyang H, Chand DH, Sproule DM, Macek TA, Mendell JR. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2021 Apr;20(4):284-293. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>Canadian 2022</b>	Osakoui, M., Gonorazky, H., McMillan, H. J., Dowling, J. J., Amin, R., Gagnon, C., & Selby, K. (2022). Guidance on Gene Replacement Therapy in Spinal Muscular Atrophy: A Canadian Perspective. <i>The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques</i> , 49(3), 398–401. <a href="https://doi.org/10.1017/cjn.2021.125">https://doi.org/10.1017/cjn.2021.125</a>
<b>European 2020</b>	Kirschner, J., Butoianu, N., Goemans, N., Haberlova, J., Kostera-Pruszczyk, A., Mercuri, E., van der Pol, W. L., Quijano-Roy, S., Sejersen, T., Tizzano, E. F., Ziegler, A., Servais, L., & Muntoni, F. (2020). European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. <i>European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society</i> , 28, 38–43. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.001">https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.001</a>
<b>European 2024</b>	Kirschner, J., Bernert, G., Butoianu, N., De Waele, L., Fattal-Valevski, A., Haberlova, J., ... & Servais, L. (2024). 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> .
<b>G-BA/IQWiG 2021</b>	G-BA 2021: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie); <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/689/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/689/</a> [dostęp: 17.07.2024 r.]
<b>HAS 2023</b>	HAS 2023 (Reassessment) Zolgensma: <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3442932/fr/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec-amyotrophie-spinale">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3442932/fr/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec-amyotrophie-spinale</a> [dostęp: 17.07.2024 r.]
<b>NICE 2021</b>	NICE 2021/2023: Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy; <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/chapter/1-Recommendations</a> [dostęp: 17.07.2024 r.]
<b>NICE 2023</b>	NICE 2023: Onasemnogene abeparvovec for treating presymptomatic spinal muscular atrophy; <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst24/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/hst24/chapter/1-Recommendations</a> [dostęp: 17.07.2024 r.]
<b>PBAC 2021</b>	PBAC 2021: Zolgensma treatment of paediatric patients with Type 1 SMA; <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-09/September-2021-pbac-web-outcomes.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-09/September-2021-pbac-web-outcomes.pdf</a> ; <a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-made-by-the-pbac-september-2021-intracycle">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-made-by-the-pbac-september-2021-intracycle</a> [dostęp: 17.07.2024 r.]
<b>PBAC 2023</b>	PBAC 2023: Zolgensma Pre-symptomatic spinal muscular atrophy (SMA); <a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-made-by-the-pbac-july-2023">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-made-by-the-pbac-july-2023</a> ; <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-07/pbac-web-outcomes-07-2023-v2.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-07/pbac-web-outcomes-07-2023-v2.pdf</a> [dostęp: 17.07.2024 r.]
<b>SMC 2021</b>	SMC 2021: onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) is accepted for restricted use within NHSScotland; <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-full-smc2311/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-full-smc2311/</a> ; <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5813/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-final-feb-2021-amended-010321docx-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5813/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-final-feb-2021-amended-010321docx-for-website.pdf</a> [dostęp: 17.07.2024 r.]
<b>WHO 2023</b>	The selection and use of essential medicines 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 24 – 28 April 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/MHP/HPS/EML/2023.01). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
<b>Zorginstituut Nederland 2021</b>	ZIN 2021: Pakketadvies sluisgeneesmiddel onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) bij de behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA); <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/06/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-onasemnogene-abeparvovec-zolgensma">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/06/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-onasemnogene-abeparvovec-zolgensma</a> ; <a href="https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2021/10/08/akkoord-over-medicijn-voor-spierziekte-sma">https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2021/10/08/akkoord-over-medicijn-voor-spierziekte-sma</a> [dostęp: 17.07.2024 r.]

**Pozostałe publikacje**

<b>ChPL Zolgensma</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zolgensma (26/03/2024)
<b>Diaby 2014</b>	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. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2014 Feb;32(2):101-8.
<b>NICE 2021</b>	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. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst15">https://www.nice.org.uk/guidance/hst15</a> (dostęp 18.07.2024)
<b>Włodarczyk i Gajewska, 2019</b>	Włodarczyk, A., & Gajewska, E. (2019). Przegląd metod oceny funkcjonalnej analizujących motorykę małą i dużą u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni. <i>Neurologia Dziecięca</i> , 28(56), 23-26.

## 13. Załączniki

- Załącznik 1. Produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwovek) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) – analiza ekonomiczna. [redacted]  
[redacted]. Kraków, 31 stycznia 2024 (wersja 1.0)
- Załącznik 2. Produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwovek) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) – analiza kliniczna. [redacted]  
[redacted]. Kraków, styczeń 2024 r.
- Załącznik 3. Produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwovek) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) – analiza problemu decyzyjnego. [redacted]  
[redacted]. Kraków, 31 stycznia 2024 r.
- Załącznik 4. Produkt leczniczy Zolgensma® (onasemnogen abeparwovek) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [redacted]  
[redacted]. Kraków, 31 stycznia 2024 (wersja 1.0)
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Zolgensma® (onasemnogen abeparwovek) 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. Kraków, lipiec 2024