

Liečivo onasemnogén abeparvovek (Zolgensma) na liečbu pacientov s 5q spinálnou muskulárnou atrofiou (SMA) s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* a klinicky diagnostikovanou SMA 1. typu

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

26956 - 26965, 26967 - 26978

ATC skupina:

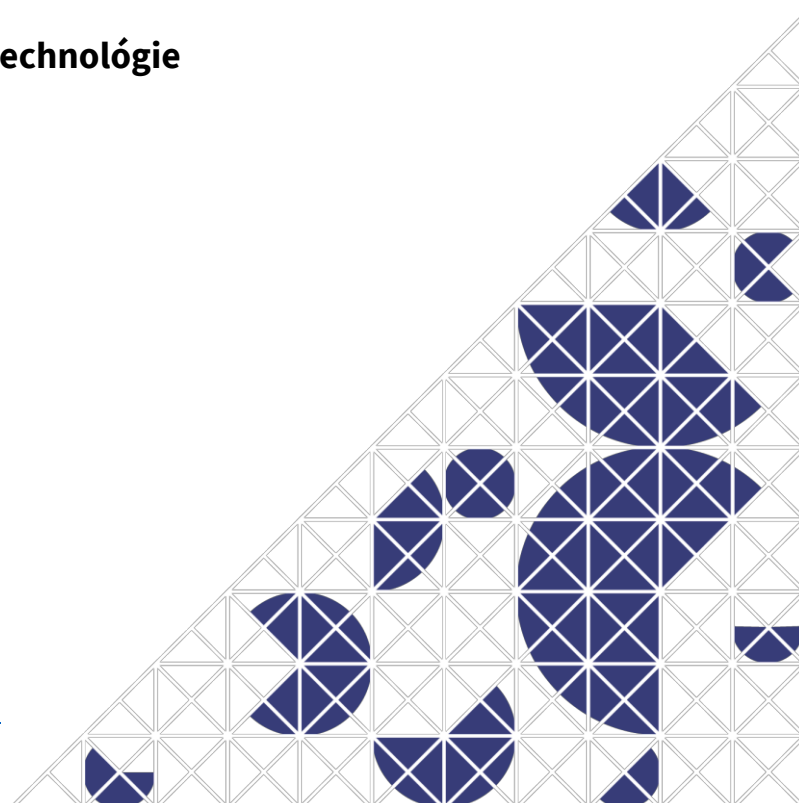
M09AX09

ŠÚKL kód:

4580D – 4601D

Publikované dňa:

20.4.2023

Link:<https://niho.sk/publikovane-projekty/>

INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 29A/2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky.....	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Úvod	16
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	16
3.2. Opis a vlastnosti technológie	19
4. Hodnotenie klinického prínosu	24
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	24
4.2. Klinická účinnosť.....	25
4.3. Bezpečnosť.....	36
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	38
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	45
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	45
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	45
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	62
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	65
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	66
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	66
6.2. Základný scenár predložený DR	66
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	67
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	75
7.1. Etická analýza	75
7.2. Organizačné aspekty	76
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	77
7.4. Právne aspekty.....	78
8. Zdroje	80
9. Apendix	83
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	83
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	85
9.3. Vyjadrenie odbornej verejnosti k následnej liečbe	86

9.4. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	87
9.5. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	91
9.6. Komunikácia s držiteľom registrácie	92

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá (SMA 1. typ)	11
Tabuľka 2: Typy SMA	17
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií	25
Tabuľka 4: Prehľad pacientov zapojených do klinických štúdií	27
Tabuľka 5: Základné charakteristiky pacientov v štúdiách vybraných pre nepriame porovnanie ONA vs. NUS	28
Tabuľka 6: Základné charakteristiky pacientov v štúdiách ONA a NUS pred a po úprave v MAIC	29
Tabuľka 7: Základné charakteristiky pacientov v štúdiách vybraných pre nepriame porovnanie RIS vs. ONA	30
Tabuľka 8: Základné charakteristiky pacientov v štúdiách ONA a RIS pred a po úprave v MAIC	30
Tabuľka 9: Výsledky nepriamych porovnaní v ukazovateli OS	32
Tabuľka 10: Výsledky nepriameho porovnania v ukazovateli EFS	33
Tabuľka 11: Výsledky MAIC analýz v ukazovateli EFS (doplnené DR po Výzve č. 1)	33
Tabuľka 12: Výsledky nepriameho porovnania ONA vs. BSC pri dosahovaní motorických míľnikov	34
Tabuľka 13: Výsledky nepriameho porovnania ONA vs. NUS pri dosahovaní motorických míľnikov	35
Tabuľka 14: Výsledky nepriameho porovnania RIS vs. ONA pri dosahovaní motorických míľnikov	35
Tabuľka 15: Výsledky MAIC analýzy ONA vs. RIS pri dosahovaní motorických míľnikov (doplnené DR po Výzve č. 1)	36
Tabuľka 16: Komparatívna bezpečnosť RIS oproti ONA, výskyt akéhokoľvek nežiaduceho účinku	38
Tabuľka 17: Prehľad zdrojov pre jednotlivé stavy	46
Tabuľka 18: Prehľad AIC a BIC hodnôt v ramene tracheostómie a NIV v stave E	50
Tabuľka 19: Prehľad AIC a BIC hodnôt pri extrapolácii prežitia pri BSC	52
Tabuľka 20: Prehľad AIC a BIC hodnôt pre stav C	55
Tabuľka 21: Ročná miera ukončenia a regresie v prípade prerušenia liečby pri NUS a RIS	57
Tabuľka 22: Prehľad hodnôt kvality života v jednotlivých stavoch	60
Tabuľka 23: Prehľad nákladov na jednotlivé stavy	61
Tabuľka 24: Výsledky základného scenára predloženého DR	63
Tabuľka 25: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	64
Tabuľka 26: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	64
Tabuľka 27: Predpoklad DR počtu pacientov liečených liekom Zolgensma v rokoch 2023 – 2027	66
Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	67
Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	67
Tabuľka 30: Cieľová populácia pacientov v prípade dostupnosti novorodeneckého skrínungu	69
Tabuľka 31: Cieľová populácia pacientov v prípade nedostupnosti novorodeneckého skrínungu	70
Tabuľka 32: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO v prípade novorodeneckého skrínungu, rozpočítané na roky	71
Tabuľka 33: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO v prípade novorodeneckého skrínungu, rozpočítané na obdobia	72
Tabuľka 34: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO bez novorodeneckého skrínungu, rozpočítané na roky	73
Tabuľka 35: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO bez novorodeneckého skrínungu, rozpočítané na obdobia	74
Tabuľka 36: Výzva na opravu číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.	92
Tabuľka 37: Výzva na opravu číslo 2 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.	93

Obrázky

Obrázok 1: Mechanizmus účinku liečiv modifikujúcich ochorenie SMA	22
Obrázok 2: Hepatotoxicitá zaznamenaná v ONA štúdiách	37

Obrázok 3: Závažné nežiaduce účinky zaznamenané v ONA štúdiách	37
Obrázok 4: Schéma modelu	46
Obrázok 5: Pravdepodobnosť celkového prežívania naprieč všetkými stavmi v nastavení podľa DR	49
Obrázok 6: Pravdepodobnosť celkového prežívania naprieč všetkými stavmi v nastavení podľa NIHO	49
Obrázok 7: Extrapoláčne krivky pre pacientov s tracheostómiou v stave E	51
Obrázok 8: Prehľad extrapolácií pre pacientov s NIV v stave E	51
Obrázok 9: Extrapoláčne krivky prežívania pre BSC.....	53
Obrázok 10: Projekcia prežívania v stave D pre ONA.....	53
Obrázok 11: Projekcia prežívania v stave D pre NUS.....	54
Obrázok 12: Projekcia prežívania v stave D pre RIS.....	54
Obrázok 13: Prehľad parametrizačných kriviek pre stav C	56
Obrázok 14: Prehľad parametrizácií EFS pre BSC (pravdepodobnosť prechodu zo stavu D do stavu E alebo F).....	58
Obrázok 15: Projekcia EFS pre NUS (pravdepodobnosť prechodu zo stavu D do stavu E alebo F)	58
Obrázok 16: Projekcia EFS pre RIS (pravdepodobnosť prechodu zo stavu D do stavu E alebo F)	59
Obrázok 17: Projekcia EFS pre ONA (pravdepodobnosť prechodu zo stavu D do stavu E alebo F)	59

Použité skratky

AAV9	adeno-asociovaný vírusový vektor sérotyp 9
AE	nežiaduce účinky (<i>adverse events</i>)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (<i>Akaike information criterion</i>)
ALT	alanínaminotransferáza
AOPP	Asociácia na ochranu práv pacientov
ASO	antisense oligonukleotid
AST	aspartátaminotransferáza
BIC	Bayesovo informačné kritérium (<i>Bayesian information criterion</i>)
BRND	v súlade so širšou škálou normálneho vývoja (<i>Broad range of normal development</i>)
BSC	najlepšia podporná liečba (<i>best supportive care</i>)
BSID-III-MS	metóda hodnotenia motoriky (<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Motor Subtest, Third Edition</i>)
CADTH	kanadský HTA inštitút (<i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i>)
CI	konfidenčný interval (<i>confidence interval</i>)
CMAP	zložený akčný potenciál svalu (<i>compound muscle action potential</i>)
DFN	Detská fakultná nemocnica
DR	držiteľ registrácie
DRG	klasifikačný systém na základe skupín súvisiacich diagnóz (<i>diagnosis related groups</i>)
EFS	prežívanie bez udalosti (<i>event free survival</i>)
ELISA	enzýmová imunoanalytická metóda (<i>enzyme-linked immuno sorbent assay</i>)
EMA	Európska lieková agentúra (<i>European Medicines Agency</i>)
ERG	pracovná skupina v NICE (<i>Evidence review group</i>)
ESS	efektívna veľkosť populácie (<i>effective sample size</i>)
FER	farmakoekonomický rozbor
HR	pomer rizika (<i>hazard ratio</i>)
HS	zdravotný stav
HTA	hodnotenie zdravotných technológií (<i>health technology assessment</i>)
CHOP	metóda hodnotenia motorického vývoja (<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>)
INTEND	
i.v.	intravenózne
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (<i>incremental cost-utility ratio</i>)
IPD	individuálne patientske dáta (<i>individual patient data</i>)
ITT	populácia, ktorú bol úmysel liečiť (<i>intention to treat</i>)
KM dáta	Kaplan-Meierove dáta
LF UK	Lekárska fakulta Univerzity Komenského Bratislava
LFT	funkčné pečenné testy (<i>liver function tests</i>)

MAA	<i>Managed Access Agreement</i>
MAIC	nepriame porovnanie upravené párovaním (<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>)
mEFS	medián EFS
MeSH	nadpisy medicínskych pojmov (<i>Medical Subject Heading</i>)
MKCH-10	medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
mOS	medián OS
mRNA	mediátorová RNA (<i>messenger RNA</i>)
MZ	ministerstvo zdravotníctva
NCPE	írsky HTA inštitút (<i>National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland</i>)
NEU	neurológ
NICE	anglický HTA inštitút (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NIV	neinvazívna pľúcna ventilácia
NIV/NRA	neinvazívna podpora dýchania
NÚDCH	Národný ústav detských chorôb
NUS	nusinersen
OMD	Organizácia muskulárnych dystrofií
ONA	onasemnogén abeparvovek
OR	odds ratio
OS	celkové prežívanie (<i>overall survival</i>)
OZ	občianske združenie
PAV	trvalá ventilačná podpora (<i>permanent assisted ventilation</i>)
PNCr	observačná štúdia (<i>Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network</i>)
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite (<i>quality-adjusted life year</i>)
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia (<i>randomized controlled trial</i>)
RIS	risdiplam
RR	relatívne riziko (<i>relative risk</i>)
satO ₂	saturácia kyslíka
SAZCH	Slovenská aliancia zriedkavých chorôb
SMA	spinálna svalová atrofia
SMC	škótsky HTA inštitút (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SMNΔ7	proteín SMN2, ktorý neobsahuje aminokyselinový reťazec kódovaný exónom 7
SMN1/2	gén kódujúci proteín zodpovedný za prežívanie motoneurónov 1/2 (<i>survival motor neuron protein gene 1/2 gene</i>)
STC	Porovnanie simulovanej liečby (<i>simulated treatment comparison</i>)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SZU	Slovenská zdravotnícka univerzita
ŠUKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Trach	tracheostómia
ULN	horný limit normy (<i>upper limit of normal</i>)
Úpd	Úsmev pre druhých
vg/kg	vektorové genómy/kilogram
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (<i>World Health Organization</i>)
WHO MGRS	referenčná štúdia WHO (<i>World Health Organization Multicentre Growth Reference Study</i>)
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	zdravotná poisťovňa

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Zolgensma v liečbe detských pacientov so spinálnou muskulárnou atrofiou (SMA) 1. typu, **pokiaľ** nebude zúžená indikácia na pacientov **do 6 mesiacov veku** a pokiaľ držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave¹ z navrhovanej oficiálnej úhrady v ZKL 2 199 408 € (■■■ % zľave z požadovanej úhrady ■■■ €). Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s extrémne vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Zolgensma na úrovni ■■■ €.

- **Navrhujeme zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:**
Liečba môže byť hradená pacientom vo veku od 7 do 12 mesiacov, pokiaľ sa na tom zhodne tím špecialistov v liečbe predmetného ochorenia a pacient má aspoň 70 %-nú šancu, že bude schopný samostatného sedu.
- **Navrhujeme zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia liekov Spinraza a Evrysdi o vetu (v súlade s návrhom indikačného obmedzenia DR a stanoviskom odborníkov):**
Liečba nebude hradená pacientom, ktorí podstúpili liečbu liekom Zolgensma.

Odôvodnenie

- **Spinálna muskulárna atrofia (SMA) je zriedkavé genetické ochorenie spôsobujúce svalovú slabosť, postupnú stratu pohybu a smrť.** Najčastejšie dochádza k degenerácii motorických neurónov miechy, ktoré sú zodpovedné za chodenie, lozenie, pohyb rúk, hlavy a krku, prehĺtanie a dýchanie. U pacientov so SMA 1. typu sa ochorenie prejaví do 6 mesiacov života. Očakávaná dĺžka života bez liečby je približne 2 roky. Ochorenie má rovnako výrazný dopad na blízkyh pacienta, najmä rodičov alebo zákonných zástupcov, nakoľko si deti s touto diagnózou vyžadujú nepretržitú starostlivosť, čo znemožňuje minimálne jednému z nich pracovať na plný úväzok. Ďalším aspektom je neustály strach o svoje dieťa.
- NIHO navrhuje **zúžiť** indikačné obmedzenie pre podanie lieku Zolgensma na maximálny vek 6 mesiacov, nakoľko klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti sú dostupné iba pre symptomatických pacientov, ktorým bol liek podaný intravenózne do 6. mesiaca života. Nákladová efektívnosť onasemnogén abeparvovekom (ONA) nebola preukázaná v prípade podania neskôr ako v 6. mesiaci. Na základe povahy ochorenia a mechanizmu účinku liečiva je predpoklad, že ONA dosahuje najvyšší účinok pri podaní v čo najskoršom možnom veku. Navrhované zúženie indikačného obmedzenia je v súlade so zahraničnými odporúčaniami anglického a kanadského inštitútu pre hodnotenie zdravotníckych technológií.
- Klinickí experti participujúci na hodnotení lieku Zolgensma v NICE uvádzajú, že u niektorých pacientov vo veku 7 až 12 mesiacov by sa očakával podobný prínos ako u pacientov vo veku do 6 mesiacov. Preto v súlade s NICE navrhuje NIHO **zvážiť** doplnenie indikačného obmedzenia pre podanie lieku Zolgensma pre pacientov vo veku 7 až 12 mesiacov, pokiaľ sa na tom zhodne tím špecialistov v liečbe predmetného ochorenia a pacient má aspoň 70 %-nú šancu, že bude schopný samostatného sedu.

¹ V prípade sily lieku Zolgensma 1x5,5 ml+8x8,3 ml ide o zľavu ■■■ % z navrhovanej oficiálnej úhrady v ZKL 2 258 680 €.

- V navrhovanom indikačnom obmedzení lieku Zolgensma sa uvádza, že po liečbe liekom ONA nemá byť hrazená žiadna liečba ovplyvňujúca produkciu SMN proteínu na genetickej úrovni. NIHO navrhované indikačné obmedzenie akceptuje na základe vyjadrenia hlavného odborníka pre detskú neurológiu a ďalších špecialistov na liečbu SMA, ktorí v spoločnom stanovisku uvádzajú, že sa s navrhovaným indikačným obmedzením stotožňujú. Preto NIHO odporúča **zvážiť** úpravu indikačného obmedzenia pre v súčasnosti kategorizované liečivá nusinersen (NUS) a risdiplam (RIS).

- **Účinnosť a bezpečnosť ONA bola hodnotená v klinických štúdiách START, STR1VE-US, STR1VE-EU a STR1VE-AP. Časť z týchto pacientov sa zapojila do dlhodobého sledovania v štúdiách LT-001 (START) a LT-002 (STR1VE štúdie).** Po skončení sledovania v štúdiách STR1VE-US, STR1VE-EU a START bolo nažive 95,5 % - 100 % pacientov. ■ % pacientov zapojených do dlhodobého sledovania v LT-001 a LT-002 bolo ku 23.5.2022 nažive a ■ dosiahnutý motorický mílnik. Samostatne sedieť bolo v dlhodobom sledovaní schopných ■ % (START), ■ % (STR1VE-EU) a ■ % (STR1VE-US) pacientov.

Následnú liečbu podstúpilo v LT-001 ■ % pacientov a ■ % pacientov spomedzi všetkých symptomatických pacientov zapojených do LT-002. Potreba následnej liečby ■ dlhodobú účinnosť ONA u pacientov so SMA 1. typu.

Nakoľko sú všetky štúdie jednoramenné, neexistujú klinické dôkazy priamo porovnávajúce ONA voči akejkoľvek liečbe. Keďže priame komparatívne údaje o účinnosti a bezpečnosti nie sú dostupné, prínos ONA v porovnaní so štandardnou liečbou nie je možné spoľahlivo určiť a je spojený s neistotou. **DR odvodzuje relatívnu účinnosť ONA voči komparátorom NUS a RIS na základe nepriamych porovnaní.**

V aktualizovanej MAIC analýze s NUS preukázala liečba ONA ■ v prežívaní bez udalosti (EFS) a v celkovom prežívaní (OS) v 30. mesiaci veku pacienta; HR pre OS ■ a HR pre EFS ■. Pravdepodobnosť schopnosti samostatne sedieť bola u pacientov, ktorí dostali ONA, ■ ako u pacientov s NUS, pravdepodobnosť samostatnej chôdze ■.

Výsledky oboch nepriamych porovnaní **ONA a RIS ■ v EFS, OS a dosahovaní motorických mílnikov u pacientov so SMA 1. typu, ■** Podľa analýzy porovnania simulovanej liečby (STC) je v dosahovaní niektorých motorických mílnikov favorizovaný ONA, v iných RIS, v aktualizovanej MAIC analýze má ONA ■ prínos pri nadobúdaní schopnosti samostatne sedieť a chodiť. V ukazovateli OS dosahuje STC analýzou lepšie výsledky liečba RIS: HR pre OS (RIS vs. ONA) 0,94 (0,033 - 4,064). Podľa aktualizovanej MAIC analýzy je riziko úmrtia u pacientov, ktorým bol podaný ONA (■ %), o ■ percentuálnych bodov ■ ako u pacientov užívajúcich RIS (■ %).

U presymptomatických ani u symptomatických pacientoch ONA nepreukázala klinickú a nákladovú efektívnosť pri pacientoch s jednou kópiou *SMN2*, keďže v klinických štúdiách neboli títo pacienti zahrnutí. Ostáva preto veľmi neisté, či závery o pacientoch s 2-3 kópiami *SMN2* je možné aplikovať aj pre pacientov s jednou kópiou. V hodnoteniach zahraničných HTA agentúr (NICE, CADTH, SMC, iniciatíva BENELUXA) sme neidentifikovali odporúčanie vylúčiť z úhrady túto skupinu pacientov. Napriek tomu považujeme klinickú a nákladovú efektívnosť za nejasnú.

Výsledky sú spojené s extrémne veľkou neistotou. Neistota je natoľko veľká, že sa nedá dlhodobý prínos liečby považovať za preukázaný.

Aspoň jedna nežiaduca udalosť sa vyskytla u 99 % pacientov, ktorým bol podaný ONA. Z toho závažné, s liečbou súvisiace, nežiaduce účinky ONA boli identifikované u 10,1 % pacientov (v START, STR1VE-US a STR1VE-EU). Zhoršenie výsledkov funkčného pečenevého testu po podaní ONA bolo zaznamenané u 90 % pacientov. Komparatívne výsledky bezpečnosti ONA a RIS favorizujú ONA, no bez štatistickej signifikancie.

- **V NIHO nastavení onasemnogén abeparvovek pri požadovanej výške úhrady ■ € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** ONA dosahuje ICUR voči NUS v pôvodnom nastavení modelu od DR vo výške ■ €/QALY a voči RIS ■ €/QALY, pričom prahová hodnota je 181,1-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. Podľa NIHO ONA dosahuje ICUR

voči NUS ■■■ €/QALY a voči RIS **184,6-tisíc** €/QALY, teda ONA nie je nákladovo efektívny. ONA dosahuje v NIHO nastavení klinický prínos voči liečivám NUS ■■■ QALY a RIS ■■■ QALY. ■■■. Aby bol ONA nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za liek Zolgensma môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ oproti požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná extrémne vysoká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. Extrémne vysoká neistota vyplýva z viacerých dôvodov, najmä z dôvodu nezapracovania nepriamych porovnaní do modelu, z použitia predpokladu, že zdravotné míľniky dosiahnuté pomocou ONA ostajú celoživotne zachované bez potreby následnej liečby a z dôvodu nepreukázania nákladovej efektívnosti v populácii s iným počtom kópií *SMN2* ako dva. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Zolgensma na úrovni ■■■ €.

- **Pri odhade dopadu na rozpočet sme realizovali dva NIHO scenáre:**

V prípade rutinne vykonávaného novorodeneckého skríningu na SMA ochorenie:

- Odhadujeme sumárnu úhradu zo zdrojov VZP za liek Zolgensma v treťom roku od kategorizácie na ■■■ mil. €. Čistý dopad na VZP po zarátaní nahrádzanej liečby a nákladov na podania v treťom roku od zaradenia predpokladáme vo výške ■■■ mil. €.
- Pri NIHO odporúčanej ■■■ %-nej dodatočnej zľave z dôvodu neistoty odhadujeme úhradu VZP za liek Zolgensma v treťom roku od kategorizácie vo výške ■■■ mil. € a čistý dopad po zarátaní nahrádzanej liečby na ■■■ mil. €.

V prípade, že novorodenecký skrínung nebude dostupný:

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Zolgensma v treťom roku od kategorizácie vo výške ■■■ mil. € a čistý dopad lieku vo výške ■■■ mil. €.
- Pri NIHO odporúčanej ■■■ %-nej zľave z nákladovo efektívnej úhrady z dôvodu neistoty odhadujeme úhradu VZP za liek Zolgensma v treťom roku od kategorizácie vo výške ■■■ mil. € a čistý dopad po zarátaní nahrádzanej liečby na ■■■ mil. €.

Dopad na rozpočet projektujeme spoločne pre indikácie presymptomatických aj symptomatických pacientov. V NIHO hodnotení 29B je preto dopad na rozpočet identický ako v 29A. Oba scenáre dopadu na rozpočet sú spojené s veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade veľkosti cieľovej populácie. Pri odhadoch predpokladáme aplikovanie nákladovo efektívnej úhrady (■■■ € – indikácia A/ ■■■ € – indikácia B)

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.10.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	Začiatok plynutia lehoty: 31.10.2022 (deň doplnenia dokumentov na portál kategorizácie)
Zverejnenie projektového protokolu	6.2.2023
Prerušenie konania č. 1	8.2.2023 – 7.3.2023 (dňa 7.2.2023 bola zverejnená výzva č. 1; 7.3.2023 DR na výzvu odpovedal)
Prerušenie konania č. 2	31.3.2023 – 13.4.2023 (dňa 30.3.2023 bola zverejnená výzva č. 2; 13.4.2023 DR na výzvu odpovedal)
Vydanie odporúčania	20.4.2023
Celkové trvanie hodnotenia	129 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Je liečivo onasemnogén abeparvovek (liek Zolgensma) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte liečby pacientov s 5q spinálnou muskulárnou atrofiou (SMA) s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* a klinicky diagnostikovanou SMA 1. typu účinnejšie a bezpečnejšie?
2. Splňa liečivo onasemnogén abeparvovek (liek Zolgensma) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva onasemnogén abeparvovek?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá (SMA 1. typ)

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: - Pacienti s 5q spinálnou muskulárnou atrofiou (SMA) s bialelickou mutáciou v géne <i>SMN1</i> a klinicky diagnostikovanou SMA 1. typu. MKCH-10²: G12.0 MeSH³: Muscular Atrophy, Spinal, Type I; Werdnig Hoffmann disease Populácia podľa EMA: - Onasemnogén abeparvovek je indikovaný na liečbu: - pacientov s 5q spinálnou muskulárnou atrofiou (SMA) s bialelickou mutáciou v géne <i>SMN1</i> a klinicky diagnostikovanou SMA 1. typu, - pacientov s 5q SMA s bialelickou mutáciou v géne <i>SMN1</i> a až do 3 kópií génu <i>SMN2</i>. Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: - Hradenú liečbu môže indikovať neurológ u pacientov s geneticky potvrdenou diagnózou 5q spinálnou muskulárnou atrofiou (SMA) s bialelickou mutáciou v géne <i>SMN1</i> a klinicky diagnostikovanou SMA 1. typu. - Hradená liečba sa môže indikovať a aplikovať na Klinike detskej neurológie LF UK a Národného ústavu detských chorôb v Bratislave, na II. Detskej klinike SZU v Detskej fakultnej nemocnici v Banskej Bystrici a Oddelení detskej neurológie Detskej Fakultnej Nemocnice Košice. - Liečba môže byť aplikovaná pri nasledovných podmienkach: - hmotnosť do 13,5 kg vrátane - satO₂ v čase bdenia alebo v spánku ≥ 92 % bez ventilačnej podpory - bez tracheostómie alebo používania/potreby používania neinvazívnej podpory ventilácie priemerne ≥ 16 hodín denne počas 7 dní (okrem obdobia akútneho reverzibilného ochorenia alebo potreby perioperačnej ventilácie) - negativita serológie na HIV, hepatitídu B alebo C - hepatálne a renálne funkcie, hemoglobín, leukocyty a trombocyty v norme podľa pohlavia a veku alebo maximálne akceptované hodnoty: AST, ALT menej ako 3-násobok hornej hranice normy, bilirubín menej ako 2-násobok hornej hranice normy, hemoglobín v rozpätí 80 – 180 g/l, leukocyty menej ako 20x10⁹/l - titer AAV9 < 1:50 (ELISA) - nakoľko uvedené vyšetrenie je potrebné vykonať tesne pred podaním lieku, splnenie tohto kritéria bude zdokumentované až po vydaní súhlasu s úhradou lieku - bez známeho záchvatového ochorenia - bez symptomatickej kardiomyopatie
---	--

² Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

³ Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

	- Liečba nemôže byť aplikovaná pri nasledovných podmienkach: - trvalá tracheostómia - potreba používania neinvazívnej podpory ventilácie viac ako 16 hodín denne najmenej 14 po sebe nasledujúcich dní - Po liečbe onasemnogén abeparvovekom nie je hrazená ďalšia liečba ovplyvňujúca produkciu SMN proteínu na genetickej úrovni. - Hrazená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. - Navrhované preskripčné obmedzenie: neurológ (NEU)
Intervencia (z angl. Intervention)	Onasemnogén abeparvovek (ONA) je génová terapia určená na zavedenie funkčnej kópie génu prežívania motorických neurónov (<i>SMN1</i>) do transdukovaných buniek na vyriešenie monogénnej hlavnej príčiny ochorenia. Očakáva sa, že zabezpečením alternatívneho zdroja produkcie proteínu SMN v motorických neurónoch sa podporí prežitie a funkcia transdukovaných motorických neurónov. - ONA sa podáva intravenózne vo forme suspenzie vektorových genómov, ktoré sú určené na jednorázové podanie. Nominálna dávka ONA predstavuje $1,1 \times 10^{14}$ vektorových genómov na kilogram telesnej hmotnosti (vg/kg). MeSH³: onasemnogene abeparvovec, Zolgensma
Komparátor (z angl. Control)	Nusinersen (liek Spinraza) je antisense oligonukleotid, cieľiaci na gén <i>SMN2</i>, a tak vytvára funkčný proteín SMN. Je indikovaný na liečbu 5q spinálnej svalovej atrofie. Podáva sa intratekálnou injekciou čo najskôr po stanovení diagnózy so štyrmi nasycovacími dávkami 12 mg (5 ml) v dňoch 0, 14, 28 a 63. Potom sa má udržiavacia dávka podávať raz za 4 mesiace. Potreba pokračovania liečby sa musí pravidelne prehodnotiť a posúdiť na individuálnej báze v závislosti od klinického stavu pacienta a jeho odpovede na liečbu. Risdiplam (liek Evrysdi) je modifikátor pre-mRNA transkriptu <i>SMN2</i>, čím zvyšuje produkciu funkčného a stabilného proteínu SMN. Odporúčaná dávka lieku Evrysdi podávaná jedenkrát denne sa stanoví podľa veku a telesnej hmotnosti (2 mesiace – 2 roky = 0,20 mg/kg; ≥ 2 roky a zároveň < 20 kg = 0,25 mg/kg; ≥ 2 roky a zároveň ≥ 20 kg = 5 mg). Evrysdi sa užíva perorálne jedenkrát denne po jedle, každý deň približne v rovnakom čase. MeSH³: nusinersen, Spinraza; risdiplam
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) EFS (z angl. event free survival; prežívanie pacientov bez potreby ventilácie alebo do smrti) Dosahovanie motorických míľnikov
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich účinkov • Závažné nežiaduce účinky (z angl. serious adverse events) • Nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov • Nežiaduce účinky stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie (DR) ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmakoekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁴, CADTH⁵, NCPE⁶, SMC⁷).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmakoekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, CADTH).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

⁴ National Institute for Health and Care Excellence

⁵ Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health

⁶ National Centre for Pharmacoeconomic, Ireland

⁷ Scottish Medicines Consortium

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnotených a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 20.1.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 23.1.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bolo nájdených šesť relevantných klinických štúdií.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované viacerými hodnotiteľmi (ZM, MP, LŠ) a kontrolované ďalšími (MP, DK).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinických štúdií a nepriamych porovnaní bolo čiastočne prebrané z hodnotenia NICE, CADTH, NCPE, SMC a ZIN.

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe NIHO (<https://niho.sk/>) dňa 6.2.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli (6. – 10.2.2023) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov z Kliniky detskej neurológie LF UK a NÚDCH, z Oddelenia detskej neurológie DFN Košice a z II. Detskej kliniky SZU. Do hodnotenia sa zapojil odborník z DFN Košice.

Pacientske organizácie boli vyhľadané a kontaktované 15.2.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 4 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacientov – AOPP; Slovenská aliancia zriedkavých chorôb – SAZCH; občianske združenie Úsmev pre druhých – Úpd a Organizáciu muskulárnych dystrofií – OMD). Do hodnotenia sa zapojili občianske združenia (OZ) SAZCH a OMD.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohroží cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčíernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [1, 2]

Spinálna muskulárna atrofia (SMA) je zriedkavé genetické ochorenie spôsobujúce svalovú slabosť a postupnú stratu pohybu. Najčastejšie je spôsobovaná bialelickými abnormalitami v géne *SMN²*⁸, čo vedie ku degenerácii motorických neurónov miechy (typ SMA označovaný ako 5q SMA; gén sa nachádza na dlhom ramene ľudského 5. chromozómu). Motorické neuróny, ktoré sú týmto ochorením najviac postihnuté, sú tie ktoré sú zodpovedné za chodenie, lozenie, pohyb rúk, pohyb hlavy a krku, prehĺtanie a dýchanie.

Incidenca SMA sa pohybuje od 4 do 10 prípadov na 100 000 živonarodených detí. Prenášačom poškodených génov *SMN1* je 1 zo 47, až 1 z 90.

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1, 2]

SMA je genetické ochorenie. Mutácie génu *SMN1* sa dedia v autozomálne recesívnej podobe, zhruba v 2 % prípadov mutácie vznikajú *de novo* [3]. Závažnosť ochorenia varíruje aj v závislosti od počtu kópií a aktivity (expresie) génu *SMN2*. *SMN2* je na 99% identický s génom *SMN1*. Množstvo kópií génu *SMN2* sa pohybuje od 0 do 8. Čím vyšší počet kópií génu *SMN2*, tým je väčšia pravdepodobnosť klinicky benígnejšieho, resp. až asymptomatického priebehu ochorenia.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [1, 2]

Ochorenie postihuje motorické neuróny predných rohov miechy a aj v mozgovom kmeni, čo má za následok progresívnu svalovú slabosť a atrofiu. Postihnutie je výraznejšie v proximálnych svalových skupinách a viac na dolných končatinách. Vyššie hlavové nervy majú zvyčajne zachovanú funkciu (okohybné porhyby), no postihnuté bývajú bulbárne funkcie (nižšie hlavové nervy), čo vedie k poruchám prehĺtania, sania a následnému neprospeievaniu. Pacienti trpia vyšším rizikom aspirácie. Pacienti u ktorých sa začalo ochorenie prejavovať zaostávajú v motorickom vývoji.

SMA je heterogénne ochorenie, ktoré sa delí na 5 hlavných typov v závislosti od veku, nástupu symptómov a miery motorických funkcií. Tieto typy sa rozdeľujú na základe závažnosti ochorenia od typu 0, pri ktorom sa symptómy začnú vyskytovať pred narodením a novorodenci zvyčajne žijú len pár týždňov, po typ 4 s nástupom choroby v dospelosti, ktorý je asociovaný s miernymi motorickými problémami a zvyčajne normálnou dĺžkou života (Tabuľka 2).

⁸ Survival motor neuron

Tabuľka 2: Typy SMA

Typ	Vek nástupu	Vyžaduje podporu dýchania pri narodení	Schopnosť sedieť	Schopnosť stáť	Schopnosť chôdže	Očakávaná dĺžka života	Predpokladaný počet kópií SMN2 génu
0	Pred narodením	Áno	Nie	Nie	Nie	<6 mesiacov	1
1	< 6 mesiacov	Nie	Nie	Nie	Nie	<2 roky	2
2	6 – 18 mesiacov	Nie	Áno	Nie	Nie	10 - 40 rokov	3
3	> 18 mesiacov	Nie	Áno	Áno	S asistenciou	Dospelosť	3 – 4
4	> 5 rokov	Nie	Áno	Áno	Áno	Dospelosť	> 4

Zdroj: [2]

Z rozhovorov s pacientami so SMA a ich rodinami pre OMD a SAZCH vyplynulo, že deti s touto diagnózou vyžadujú nepretržitú starostlivosť, ktorú zabezpečujú najmä rodičia dieťaťa. V prípade komplikovaných prípadov sa ochorenie prejaví krátko po narodení a dieťa potrebuje okamžitú starostlivosť ARO, gastroenterológa, pneumológa. Môžu nastať ťažkosti pri prehĺtaní, chýba sací reflex, sú časté infekcie horných a dolných dýchacích ciest, ktoré sa komplikujú zápalom pľúc. Často je potrebná pomoc širších členov rodiny, pretože situácia, v ktorej sa rodičia zrazu ocitli je vážna a potrebujú pomoc a podporu, aby sa s ňou vyrovnali.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [1, 2]

Diagnóza SMA by mala byť zvažovaná u detí s nevysvetliteľnou slabosťou, alebo hypotóniou. Ďalšie faktory, ktoré smerujú k diagnóze SMA sú anamnéza motorických ťažkostí, strata motorických schopností, proximálna svalová slabosť, hyporeflexia, alebo areflexia, fascikulácie na jazyku a známky ochorenia dolného motoneurónu pri vyšetrení.

Molekulárno - genetické testovanie môže potvrdiť diagnózu SMA homozygotnou deléciou exónu 7 génu *SMN1*. Delécia exónu 7 je najčastejšou mutáciou pri SMA, ale môžu sa vyskytnúť aj bodové mutácie. Z toho dôvodu by malo byť sekvenovanie génu *SMN1* súčasťou diagnostického postupu v klinicky suspektných prípadoch, keď je potvrdená iba 1 alela s deléciou exónu 7, alebo sú rodičia dieťaťa príbuzní.

Elektromyografické vyšetrenie a svalová biopsia boli v minulosti štandardnou diagnostickou metódou pre diagnostiku SMA, ale v súčasnosti je zriedka potrebné vzhľadom k širokej dostupnosti genetického testovania.

Podľa klinického odborníka sa pri podozrení na SMA ochorenie diagnostikuje na základe genetických vyšetrení.

OMD a SAZCH uvádzajú, že v súčasnosti pacienti absolvujú neurologické, ortopedické, pneumologické a genetické vyšetrenie [vstup patientskej organizácie k indikácii B]. Kvôli zvýšenému povedomiu odbornej verejnosti o chorobe pacienti rýchlejšie dostávajú diagnózu, v niektorých prípadoch aj do 2 týždňov od podozrenia pediatra na prítomnosť ochorenia.

Liečba pacienta (A0025) [2]

Podporná liečba

Je cielená na zabezpečenie adekvátnej výživy, kvalitného dýchania a prevenciu, alebo liečbu komplikácií plynúcich zo slabosti. Podporná liečba zahŕňa postupy, ako fyzikálnu terapiu, hrudnú fyzioterapiu, posturálnu drenáž, podporu správneho vykašliavania, prevenciu aspirácie a kontrolu konzistencie potravy.

Liečba modifikujúca chorobu

Liečba SMA bola dlhodobo založená predovšetkým na podpornej liečbe. V poslednom období pribudli terapie, ktoré majú ovplyvňovať samotné ochorenie. Sú to nusinersen (NUS), onasemnogén abeparvovek (ONA) a risdiplam (RIS).

NUS sa podáva intratekálnou injekciou s udržiavacou dávkou každé 4 mesiace po prvých 4 nasycovacích dávkach podávaných počas 8 týždňov (3x každých 14 dní, 4. po 30 dňoch od podania 3.), ONA sa podáva ako jednorazová intravenózna infúzia, RIS sa podáva denne do úst pomocou injekčnej striekačky.

Podľa UpToDate odporúčaní pre liečbu SMA sa má deťom do 2 rokov, ktoré nepotrebujú ventilačnú podporu, podávať jedna z liečbu modifikujúcich terapií podľa jej dostupnosti. Účinnosť ONA u detí vo veku od 2 rokov nie je známa. Pre deti (≥ 2 roky) a dospelých so stredne závažnými príznakmi SMA sa odporúča liečba s nusinersenom alebo risdiplomom. Výber medzi vyššie uvedenými liečebnými postupmi má byť individualizovaný v závislosti od profilu nežiaducich účinkov, záťaže pri podaní, preferencií pacienta a v neposlednom rade od dostupnosti a ceny terapie.

Naopak, deťom alebo dospelým, ktorí sú závislí na ventilačnej podpore, potrebujú enterálnu výživu alebo majú skoliózu môžu byť príliš oslabení na to, aby prospievali po podaní choroby modifikujúcich liekov. Vzhľadom na neistý prínos sa preto odporúča individuálne zhodnotenie pacientovho stavu.

Klinický odborník uviedol, že v súčasnosti by sa nemala v praxi pri liečbe SMA využívať iba podporná liečba. V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu liekom Zolgensma by sa pri následnej liečbe mohla zvážiť terapia liekmi Spinraza alebo Evrysdi. Hlavný odborník na detskú neurológiu a špecialisti na predmetné ochorenie v neurologických centrách v Bratislave, Banskej Bystrici a Košiciach uviedli, že neodporúčajú následnú liečbu liekmi zvyšujúcimi produkciu SMN proteínu, dokým nebude objasnená účinnosť a bezpečnosť tohto liečebného postupu. Na základe tohto vyjadrenia NIHO s predpokladom DR súhlasí.

OMD a SAZCH uvádzajú, že liečba prebieha v špecializovaných centrách a riadi ju neurológ so skúsenosťami v liečbe SMA, ktorý spolupracuje s ďalšími špecialistami (pneumológ, gastroenterológ, ortopéd, fyzioterapeut). Kontroly prebiehajú v polročných intervaloch, prípadne častejšie v závislosti od ťažkostí a potrieb pacienta. Lieky na predpis pacienti užívajú najmä kvôli častým infekciám dýchacích ciest alebo iným problémom súvisiacim so SMA. Zákonní zástupcovia posilňujú imunitu svojich detí doplnkami výživy. Narastá potreba pacientov používať rôzne zdravotné pomôcky (neinvazívna pľúcna ventilácia, asistent pri kašli, korzety, ortézy,...). Pacienti pre OMD a SAZCH uviedli, že majú dobrú skúsenosť s liečbou, no za výskytu nežiaducich účinkov ako napr. zhoršené pečeňové a obličkové testy, bolesti hlavy, vracanie, problémy s trávením a i.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001)

Onasemnogén abeparvovek (ONA, liek Zolgensma)

Onasemnogén abeparvovek je génová terapia určená na zavedenie funkčnej kópie génu prežívania motorických neurónov (*SMN1*) do transdukovaných buniek na vyriešenie hlavnej príčiny ochorenia (Obrázok 1). Očakáva sa, že zabezpečením alternatívneho zdroja produkcie proteínu SMN v motorických neurónoch sa podporí prežitie a funkcia transdukovaných motorických neurónov [4].

DR požaduje úhradu lieku Zolgensma v 22 rôznych silách [1]:

Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 9x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 1x5,5 ml+8x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 2x5,5 ml+7x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 8x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 1x5,5 ml+7x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 2x5,5 ml+6x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 7x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 1x5,5 ml+6x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 2x5,5 ml+5x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 6x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 1x5,5 ml+5x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 2x5,5 ml+4x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 5x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 1x5,5 ml+4x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 2x5,5 ml+3x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 4x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 1x5,5 ml+3x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 2x5,5 ml+2x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 3x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 1x5,5 ml+2x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 2x5,5 ml+1x8,3 ml (liek.inj.)
 Zolgensma, sol inf, intravenózne použitie, 2x8,3 ml (liek.inj.)

Pacienti dostanú nominálnu dávku $1,1 \times 10^{14}$ vg (vektorové genómy)/kg onasemnogénu abeparvoveku (nominálna koncentrácia predstavuje 2×10^{13} vg/ml). Injekčné liekovky budú obsahovať odoberateľný objem minimálne 5,5 ml alebo 8,3 ml. Celkový počet injekčných liekoviek a kombinácia plniacich objemov v každom finálnom balení bude prispôbená tak, aby boli splnené požiadavky týkajúce sa dávkovania pre individuálnych pacientov v závislosti od ich telesnej hmotnosti [4].

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [4]

Liek Zolgensma (onasemnogén abeparvovek) bol registrovaný Európskou liekovou agentúrou (EMA) pod číslom EMEA/H/C/004750 dňa 18.5.2020.

Je indikovaný na liečbu:

- a) pacientov s 5q spinálnou muskulárnou atrofiou (SMA) s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* a klinicky diagnostikovanou SMA 1. typu,
- b) pacientov s 5q SMA s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* a až do 3 kópií génu *SMN2*.

Liek má EMA orphan dezináciu pre adeno-asociovaný vírusový vektor sérotyp 9 obsahujúci ľudský gén *SMN* na liečbu spinálnej svalovej atrofie od 19.6.2015 [5].

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [1]

Hradenú liečbu môže indikovať neurológ u pacientov s geneticky potvrdenou diagnózou 5q spinálnou muskulárnou atrofiou (SMA) s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* a klinicky diagnostikovanou SMA 1. typu.

Hradená liečba sa môže indikovať a aplikovať na Klinike detskej neurológie LF UK a Národného ústavu detských chorôb v Bratislave, na II. Detskej klinike SZU v Detskej fakultnej nemocnici v Banskej Bystrici a Oddelení detskej neurológie Detskej Fakultnej Nemocnice Košice.

Liečba môže byť aplikovaná pri nasledovných podmienkach:

- hmotnosť do 13,5 kg vrátane
- satO₂ v čase bdenia alebo v spánku $\geq 92\%$ bez ventilačnej podpory
- bez tracheostómie alebo používania/potreby používania neinvazívnej podpory ventilácie priemerne ≥ 16 hodín denne počas 7 dní (okrem obdobia akútneho reverzibilného ochorenia alebo potreby perioperačnej ventilácie)
- negativita serológie na HIV, hepatitídu B alebo C
- hepatálne a renálne funkcie, hemoglobín, leukocyty a trombocyty v norme podľa pohlavia a veku alebo maximálne akceptované hodnoty: AST, ALT menej ako 3-násobok hornej hranice normy, bilirubín menej ako 2-násobok hornej hranice normy, hemoglobín v rozpätí 80 – 180 g/l, leukocyty menej ako $20 \times 10^9/l$
- titer AAV9 $< 1:50$ (ELISA) - nakoľko uvedené vyšetrenie je potrebné vykonať tesne pred podaním lieku, splnenie tohto kritéria bude zdokumentované až po vydaní súhlasu s úhradou lieku
- bez známeho záchvatového ochorenia
- bez symptomatickej kardiomyopatie

Liečba nemôže byť aplikovaná pri nasledovných podmienkach:

- trvalá tracheostómia
- potreba používania neinvazívnej podpory ventilácie viac ako 16 hodín denne najmenej 14 po sebe nasledujúcich dní

Po liečbe onasemnogén abeparvovekom nie je hradená ďalšia liečba ovplyvňujúca produkciu SMN proteínu na genetickej úrovni.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhované preskripčné obmedzenie: NEU

DR navrhovaná indikácia je zúžením EMA indikácie o špecifické kritériá definujúce pacientov stav.

3.2.4. Komparátory (B0001)

DR ako komparátor pre liečbu onasemnogén abeparvovekom v predmetnej indikácii uvádza lieky, ktoré patria do skupiny chorobu modifikujúcich – Spinraza (liečivo nusinersen, NUS) [6] a Evrysdi (liečivo risdiplam, RIS) [7], oba sú hradené zo zdrojov verejného zdravotného poistenia (VZP). Za ďalšieho komparátora bola DR zvolená najlepšia podporná liečba (BSC, z angl. Best supportive care), ktorej cieľom je liečenie symptómov spojených s predmetným ochorením [2].

Nusinersen (NUS, liek Spinraza) [6, 8]

Nusinersen je antisense oligonukleotid (ASO), ktorý zvyšuje podiel zaradenia exónu 7 v transkriptoch mRNA pre *SMN2*. Inhibícia faktorov podporujúcich vystrihnutie exónu 7 z pre-mRNA *SMA2* vedie k jeho zachovaniu a následnej syntéze funkčného proteínu SMN v plnej dĺžke (Obrázok 1).

Hradenú liečbu môže indikovať neurológ u

- a) symptomatických pacientov s SMA typ I, kde bol výskyt prvých príznakov do 6. mesiaca veku a je geneticky potvrdená diagnóza 5q SMA (homozygotná delécia či heterozygotná delécia alebo bodová mutácia génu *SMN1*) s prítomnosťou najmenej 2 kópii *SMN 2* génu, pričom pacient nemá symptómy SMA v 1. týždni veku (klasifikované ako SMA typ 0) a pacient nie je respiračne deprivovaný viac ako 16 hod počas dňa, viac ako 21 po sebe nasledujúcich dní bez prítomnosti simultánnej infekcie,
- b) symptomatických pacientov s SMA typ II, kde bol výskyt prvých príznakov do 18. mesiaca veku a kde je geneticky potvrdená diagnóza 5q SMA (homozygotná delécia či heterozygotná delécia alebo bodová mutácia génu *SMN1*) s prítomnosťou najmenej 3 kópii *SMN 2* génu a pacient nie je respiračne deprivovaný viac ako 16 hod počas dňa, viac ako 21 po sebe nasledujúcich dní bez prítomnosti simultánnej infekcie,
- c) symptomatických pacientov s SMA typ IIIa, typ IIIb, u ktorých je geneticky potvrdená diagnóza 5q SMA (homozygotná delécia či heterozygotná delécia alebo bodová mutácia génu *SMN1*) s prítomnosťou najmenej 3 kópii *SMN 2* génu a pacient nie je respiračne deprivovaný viac ako 16 hod počas dňa, viac ako 21 po sebe nasledujúcich dní bez prítomnosti simultánnej infekcie,
- d) asymptomatických pacientov s SMA kde je geneticky potvrdená diagnóza 5q SMA (homozygotná delécia či heterozygotná delécia alebo bodová mutácia génu *SMN1*) s prítomnosťou najmenej 2 alebo 3 kópií *SMN 2* génu.

Spinraza sa podáva ako intratekálna bolusová injekcia počas 1 až 3 minút použitím ihly na spinálnu anestéziu. Odporúčaná dávka je 12 mg (5 ml) na jedno podanie. Liečba Spinrazou sa musí začať čo najskôr po stanovení diagnózy 4 nasycovacími dávkami v dňoch 0, 14, 28 a 63. Udržiavacia dávka sa má potom podávať každé 4 mesiace. Potreba pokračovania liečby sa musí pravidelne prehodnotiť a posúdiť na individuálnej báze v závislosti od klinického stavu pacienta a jeho odpovede na liečbu.

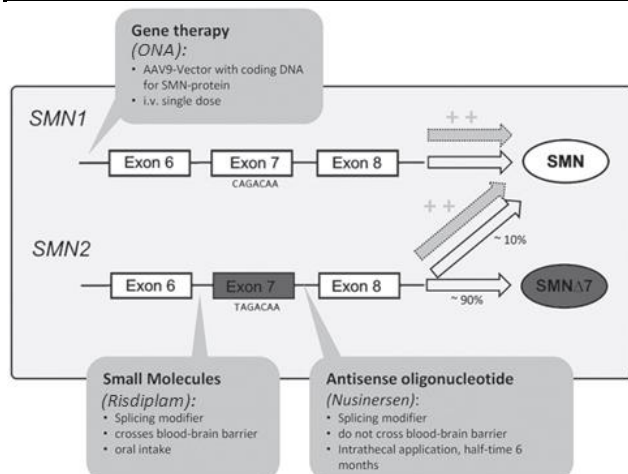
Risdiplam (RIS, liek Evrysdi) [7]

Risdiplam je modifikátor zostrihu („splicing“) pre-mRNA transkriptu *SMN2*, ktorý bol vyvinutý na liečbu SMA spôsobenej mutáciami génu *SMN1* 5. chromozómu (5q), ktoré vedú k nedostatku proteínu SMN (Obrázok 1). Risdiplam koriguje zostrih génu *SMN2* tak, že posúva rovnováhu smerom od exklúzie exónu 7 z transkriptu mRNA k inklúzii exónu 7 do transkriptu mRNA, čo vedie k zvýšenej produkcii funkčného a stabilného proteínu SMN. Risdiplam preto má liečiť SMA zvyšovaním a udržiavaním hladiny funkčného proteínu SMN.

Hradenú liečbu môže indikovať neurológ u pacientov s geneticky potvrdenou diagnózou 5q spinálnej svalovej atrofie (SMA) vo veku 2 mesiacov a starších, s klinickou diagnózou SMA typu 1, typu 2 alebo typu 3 alebo s jednou až štyrmi kópiami génu *SMN2*.

Odporúčaná dávka lieku Evrysdi podávaná jedenkrát denne sa stanoví podľa veku a telesnej hmotnosti (2 mesiace – 2 roky = 0,20 mg/kg; ≥ 2 roky a zároveň < 20 kg = 0,25 mg/kg; ≥ 2 roky a zároveň ≥ 20 kg = 5 mg). Evrysdi sa užíva perorálne jedenkrát denne po jedle, každý deň približne v rovnakom čase.

Obrázok 1: Mechanizmus účinku liečiv modifikujúcich ochorenie SMA



ONA – onasemnogén abeparvovek; AAV9 – adeno-asociovaný vírusový vektor sérotyp 9; SMN1 a 2 – gén kódujúci proteín prežívania motorických neurónov 1 a 2; i.v. – intravenózne podanie; SMNΔ7 – proteín SMN2, ktorý neobsahuje aminokyselinový reťazec kódovaný exónom 7

Zdroj: upravené podľa [9]

Komparátory podľa NIHO

Za komparátory v základnom nastavení považujeme NUS a RIS.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

Navrhovaná oficiálna úhrada zdravotnej poisťovne za liek Zolgensma v sile 1x5,5 ml+8x8,3 ml je zhodná s maximálnou cenou vo verejnej lekárni a predstavuje 2 258 680,25 €. Navrhovaná oficiálna úhrada zdravotnej poisťovne za liek Zolgensma za všetky ostatné sily lieku predstavuje 2 199 408,35 €. V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje jednotnú úhradu za všetky balenia vo výške ■■■ €. Oproti baleniu v sile 1x5 ml+8x8,3 ml dôverná zľava predstavuje ■■■ % oproti navrhovanej oficiálnej úhrade, v prípade ostatných síl dôverná zľava predstavuje ■■■ % z navrhovanej oficiálnej úhrady ZP) [1].

Úhrada v iných európskych štátoch

- Anglicko [10]

ONA je odporúčaný na liečbu 5q spinálnej muskulárnej atrofie (SMA) s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* a klinickou diagnózou SMA typu 1 u detí iba ak:

- sú staré 6 mesiacov, alebo menej alebo
- sú staré 7 až 12 mesiacov a ich liečba je schválená národným multidisciplinárnym tímom (z angl. national multidisciplinary team). Podanie ONA bude umožnené iba deťom, ktorým liečba dá aspoň 70 %-nú šancu na samostatné sedenie.

Pre tieto skupiny pacientov je ONA odporúčaný iba vtedy, ak pacienti nevyžadujú permanentnú ventiláciu na viac ako 16 hodín denne alebo tracheostómiu.

ONA bol hodnotený ako vysoko špecializovaná technológia. Pre predmetnú indikáciu DR poskytol neverejnú zľavu. Aktualizácia hodnotenia je naplánovaná na rok 2024.

- Česká republika [11]

Liek Zolgensma je v Českej republike hrađený v rámci ústavnej starostlivosti bez doplatku pacienta.

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

DR predpokladá, že kategorizácia lieku Zolgensma zabezpečí rýchlu, dlhodobú a vysokú produkciu ľudského proteínu SMN vložím plne funkčnej kópie ľudského transgénu *SMN1* do motorických neurónových buniek

pacienta s cieľom zastavenia progresie SMA. Na základe klinických štúdií START, LT-001, STR1VE-US a STR1VE-EU predpokladá pozitívny a dlhodobý terapeutický účinok lieku predĺžením celkového prežívania, elimináciou potreby ventilačnej podpory a dosiahnutia motorických míľnikov.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Liečba ONA preukázala u pacientov so SMA 1. typu významné klinické prínosy v celkovom prežívaní, prežívaní bez potreby ventilácie a dosahovaní a udržiavaní dosiahnutých motorických míľnikov. Výsledky sú však spojené s veľmi vysokou neistotou, nakoľko pochádzajú z otvorených nekontrolovaných štúdií. Po skončení sledovania v štúdiách STR1VE-EU, STR1VE-US a START bolo nažive 95,5 % - 100 % pacientov. % pacientov zapojených do dlhodobého sledovania v LT-001 a LT-002 bolo ku 23.5.2022 nažive a % dosiahnutý motorický míľnik. Samostatne sedieť bolo v dlhodobom sledovaní schopných % (START), % (STR1VE-EU) a % (STR1VE-US) pacientov.

Následnú liečbu podstúpilo v LT-001 % pacientov a % pacientov spomedzi všetkých symptomatických pacientov zapojených do LT-002. Potreba následnej liečby dlhodobú účinnosť ONA u pacientov so SMA 1. typu.

V aktualizovanej MAIC analýze ONA a NUS preukázal ONA v EFS a OS v 30. mesiaci veku pacienta; HR pre OS a HR pre . Pravdepodobnosť schopnosti samostatne sedieť bola u pacientov, ktorí dostali ONA, ako u pacientov s NUS, zatiaľ čo pravdepodobnosť samostatnej chôdze .

Výsledky oboch nepriamych porovnaní **ONA a RIS , že by sa účinok lieku Zolgensma Evrysdi v EFS, OS a dosahovaní motorických míľnikov u pacientov so SMA 1. typu, nakoľko rozdiely .** Podľa STC analýzy je v dosahovaní niektorých motorických míľnikov favorizovaný ONA, v iných RIS; v aktualizovanej MAIC analýze má ONA prínos pri nadobúdaní schopnosti samostatne sedieť a chodiť. V ukazovateli OS dosahuje STC analýzou lepšie výsledky liečba RIS: HR pre OS (RIS vs. ONA) 0,94 (0,033 - 4,064). Podľa aktualizovanej MAIC analýzy je riziko úmrtia u pacientov, ktorým bol podaný ONA (%), o % ako u pacientov užívajúcich RIS (%).

Výsledky sú spojené s veľmi veľkou neistotou. Neistota je natoľko veľká, že sa nedá dlhodobý prínos liečby považovať za preukázaný.

Aspoň jedna nežiaduca udalosť sa vyskytla u 99 % pacientov, ktorým bol podaný ONA. Z toho závažné, s liečbou súvisiace nežiaduce účinky ONA boli identifikované u 10,1 % pacientov (v START, STR1VE-US a STR1VE-EU). Zhoršenie výsledkov funkčného pečeneového testu po podaní ONA bolo zaznamenané u 90 % pacientov. Komparatívne výsledky bezpečnosti ONA a RIS favorizujú ONA, no bez štatistickej signifikancie.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny.

Morbidita

EFS (z angl. event free survival) je prežívanie pacientov bez potreby ventilácie (tracheostómia alebo neinvazívna podpora dýchania ≥ 16 hodín denne po dobu viac ako 14 po sebe nasledujúcich dní pri absencii akútneho reverzibilného ochorenia) alebo smrť, podľa toho, čo nastane skôr [17, 18].

Dosahovanie motorických mílnikov

Sledovanie motorického vývoja detských pacientov bolo uskutočnené na základe viacerých testov:

CHOP INTEND skóre (z angl. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) bolo špeciálne vyvinuté na hodnotenie motorických funkcií u pacientov so SMA. Skóre CHOP INTEND sa meria v bodoch, ktoré sú priradené na základe schopnosti pacienta vykonávať špecifické motorické zručnosti. Test pozostáva zo 16 meraní, pričom každé je hodnotené na stupnici 0 – 4, pričom najvyššie možné skóre je 64 bodov [12].

BSID-III-MS (z angl. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Motor Subtest, Third Edition), je časť BSID-III testu, pomocou ktorej sa hodnotí hrubá a jemná motorika [13].

HINE-2 (z angl. Hammersmith Infant Neurological Examination, Section 2 – Motor test) je test, ktorý pomáha určiť, či sú dojatá alebo malé deti schopné dosiahnuť motorické mílniky. Tento hodnotiaci nástroj meria, ako dobre sú deti schopné vykonávať rôzne činnosti, ktoré si vyžadujú použitie svalov. Sleduje sa 8 rôznych motorických funkcií [14].

WHO MGRS (z angl. World Health Organization Multicentre Growth Reference Study) je multicentrická referenčná štúdia WHO vykonaná s cieľom vytvoriť nové rastové krivky na hodnotenie rastu a vývoja dojčiat a malých detí na celom svete [15].

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené klinické štúdie u detských pacientov so SMA 1. typu, ktorým bol podaný ONA. Nebola identifikovaná žiadna RCT, ktorá by spĺňala kritériá navrhovaného indikačného obmedzenia v predmetnom hodnotení. DR boli identifikované 4 jednoramenné klinické štúdie – fázy 1/2 (START) a fázy 3 (STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP) a 2 dlhodobé sledovania pacientov (LT-001, LT-002) vid' Tabuľka 3.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Akronym	Intervencia	Počet pacientov	Ukončenie	Poznámka
NCT02122952	START	ONA	15	12/2017	fáza 1/2
NCT03306277	STR1VE-US		22	11/2019	fáza 3
NCT03461289	STR1VE-EU		33	9/2020	
NCT03837184	STR1VE-AP		2	6/2021	
NCT03421977	LT-001	bez podania ONA	13	12/2033	dlhodobé sledovanie pacientov zo štúdie START
NCT04042025	LT-002		85*	12/2035	dlhodobé sledovanie pacientov, ktorí dostali ONA

*ku 12/2022 zapojených 85 pacientov; ONA – Onasemnogén abeparvovek

Zdroj: [16, 17, 18, 19, 20, 21]

Popis klinických štúdií **START**, **STR1VE-US**, **STR1VE-EU**, **STR1VE-AP**, **LT-001** a **LT-002**

Základná charakteristika

Klinická štúdia **START** je multicentrická jednoramenná štúdia fázy 1 a 2, v ktorej bola deťom so SMA 1. typu podaná infúzia ONA. Cieľová dávka pre kohortu 1 ($n = 3$ pacienti) bola $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg (nízka dávka). V kohorte 2 dostalo 12 pacientov vysokú dávku ONA (2×10^{14} vg/kg) [1, 16, 22]. Primárne sledovaným cieľom štúdie bola bezpečnosť. Ďalej sa sledovalo prežívanie do potreby permanentnej ventilácie alebo do smrti a dosahovanie motorických míľnikov [16]. Pacienti boli monitorovaní do 24. mesiaca od podania ONA [1, 25].

Štúdie **STR1VE-US** (USA), **STR1VE-EU** (Európa) a **STR1VE-AP** (Ázia a Pacifická oblasť) sú nezaslepené jednoramenné multicentrické štúdie fázy 3. Vo všetkých štúdiách bola pacientom intravenózne podaná terapeutická dávka ONA ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Hlavnými ukazovateľmi bolo dosiahnutie motorického míľnika – samostatného sedenia ≥ 30 sekúnd vo veku 18 mesiacov (STR1VE-US) [1, 17] alebo ≥ 10 sekúnd vo veku ≤ 18 mesiacov (STR1VE-EU, STR1VE-AP) [1, 18, 19] a prežívanie bez udalosti vo veku 14 mesiacov (z ang. event free survival, EFS). Za udalosť bola považovaná smrť alebo potreba permanentnej ventilácie (tracheostómia alebo neinvazívna podpora dýchania ≥ 16 hodín denne po dobu viac ako 14 po sebe nasledujúcich dní pri absencii akútneho reverzibilného ochorenia) [17, 18], v STR1VE-AP nebola permanentná ventilácia časovo obmedzená [19]. V STR1VE-US boli pacienti sledovaní do 24 mesiacov po podaní ONA [17]. V STR1VE-EU a STR1VE-AP boli pacienti sledovaní do dovŕšenia 18 mesiacov [18, 19], po dovŕšení tohto veku boli zaradení do dlhodobej observačnej štúdie LT-002 [1].

Štúdie **LT-001** a **LT-002** sú nezaslepené dlhodobé exploračné štúdie pacientov, ktorým bol podaný ONA. V štúdií LT-001 boli dlhodobo sledovaní pacienti, ktorým bol ONA podaný v klinickej štúdií **START** [1, 16]. Do štúdie LT-002 boli zaradení pacienti, ktorí dostali ONA v štúdiách **STR1VE-US**, **STR1VE-EU**, **STR1VE-AP** (symptomatickí pacienti), **SPR1NT** (presymptomatickí pacienti) a **STRONG** (intratekálne podanie). Pacienti budú sledovaní po dobu 15 rokov – prvých 5 rokov budú raz ročne vyšetrení, po dobu nasledujúcich 10 rokov budú zákonní zástupcovia kontaktovaní telefonicky za účelom vyplnenia dotazníka ohľadom zdravotného stavu pacientov [1].

Všetky štúdie boli sponzorované spoločnosťou Novartis.

Inklúzne a exklúzne kritériá

Do štúdií **START**, **STR1VE-US**, **STR1VE-EU** a **STR1VE-AP** mohli byť zaradení pacienti vo veku do 6 mesiacov s diagnostikovanou SMA 1. typu s bialelickou mutáciou (bodovou mutáciou/deléciou) génu *SMN1* a 1 (STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP) [17, 18, 19] alebo 2 (START, STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP) [16, 17, 18, 19] kópiami *SMN2* génu. Reálne mali všetci pacienti zo STR1VE-US a STR1VE-EU štúdií SMA 1. typu s 2 kópiami [23, 26] (u pacientov zo STR1VE-AP rozdelenie podľa počtu kópií nie je známe).

Vybrané exklúzne kritériá [16, 17, 18, 19]:

- Saturácia krvi kyslíkom meraná pulzným oxymetrom $< 95\%$ (START, STR1VE-EU, STR1VE-AP)/ 96% (STR1VE-US) počas skríningu alebo potreba invazívnej ventilácie.
- Nutná neinvazívna podpora dýchania: ≥ 12 hodín denne po dobu viac ako 14 po sebe nasledujúcich dní pred podaním ONA (STR1VE-EU, STR1VE-AP); ≥ 6 hodín denne po dobu viac ako 7 dní pred skríninom (STR1VE-US); > 16 hodín/denne (START).
- Titer protilátok anti-AAV9 $> 1:50$.
- Názna aspirácie tekutín počas testu prehĺtania u batolaťa.
- Infekcie a iné ochorenia predstavujúce riziko pri podaní ONA.
- Súbežné podávanie liekov alebo prebiehajúca imunosupresívna liečba 3 mesiace pred podaním ONA.

Do observačných štúdií **LT-001** a **LT-002** boli zaradení pacienti, ktorí v predchádzajúcich klinických štúdiách dostali ONA, naopak, neboli zaradení pacienti, ktorí, resp. ktorých zákonný zástupca nesúhlasil s účasťou [1, 19, 21].

Opis populácie

Cieľovou populáciou v štúdií **START** boli pacienti so SMA typu 1 s 2 kópiami génu *SMN2* vo veku < 6 mesiacov. Priemerný vek pacientov bol 4 mesiace so 60 %-ným zastúpením ženského pohlavia. Priemerná vstupná hmotnosť bola 6,15 kg [16].

Cieľovou populáciou v štúdiách **STR1VE-US**, **STR1VE-EU** a **STR1VE-AP** boli pacienti so SMA typu 1 s 1 alebo 2 kópiami génu *SMN2* vo veku < 6 mesiacov [1, 17, 18, 19, 23]. Priemerný vek bol 3,7 [17] – 4,1 [18] mesiacov a priemerná vstupná hmotnosť v STR1VE-US a STR1VE-EU štúdiách bola 5,8 kg [1]. Ženské pohlavie bolo zastúpené v 54,5 [17] – 57,6 [18] %. V STR1VE-AP boli zapojení celkovo 2 pacienti (50 % ženské pohlavie) [19].

V observačnej štúdii **LT-001** bol priemerný vek pri zaradení 36,4 mesiacov, ženy tvorili 54 % z celkového počtu zapojených pacientov [1, 24]. Ku 23.8.2022 bolo do štúdie **LT-002** zapojených ■■■ pacientov (■■■ pacientov zo STR1VE-EU, ■■■ zo STR1VE-US, ■■■ pacientov zo SPR1NT, ■■■ pacienti zo STR1VE-AP a ■■■ pacientov zo STRONG) [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]. Vek pri vstupnej návšteve sa pohyboval v rozmedzí od 18,3 do 64,5 mesiaca, hmotnosť na začiatku štúdie bola 8 – 19 kg. 60,8 % všetkých pacientov tvorili ženy. Čas od podania liečby predstavoval interval 22,4 – 46,2 mesiacov [1].

Prehľad celkového počtu pacientov zapojených do jednotlivých štúdií je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Prehľad pacientov zapojených do klinických štúdií

Tabuľka 4.1: Veková štruktúra pacientov zapojených do klinického štúdia							
Dlhodobá štúdia	Pôvodný počet pacientov v štúdií s ONA podaním		Celkový počet pacientov zapojených do dlhodobej štúdie LT-001*			Počet pacientov nezapojených do dlhodobého sledovania*	
LT-001	START						
	Kohorta 1	3	Kohorta 1			Kohorta 1	
	Kohorta 2	12	Kohorta 2			Kohorta 2	
LT-002	STRIVE-US						
	Pôvodný počet pacientov v štúdií s ONA podaním		Celkový počet pacientov zapojených do dlhodobej štúdie LT-002*			Počet pacientov nezapojených do dlhodobého sledovania*	
	22						
	STRIVE-EU						
	Pôvodný počet pacientov v štúdií s ONA podaním		Celkový počet pacientov zapojených do dlhodobej štúdie LT-002*			Počet pacientov nezapojených do dlhodobého sledovania*	
	33						
	STRIVE-AP						
	Pôvodný počet pacientov v štúdií s ONA podaním		Celkový počet pacientov zapojených do dlhodobej štúdie LT-002*			Počet pacientov nezapojených do dlhodobého sledovania*	
	2						

*data cut-off 23.5.2022

Zdroj: [1 (Odpoveď na Výzvu č. 1)]

4.2.3. Zahrnuté nepriame porovnania ONA vs. BSC

Naivné porovnania; Al-Zaidy a kol, 2019 [25], Day a kol, 2021 [23] a Mercuri a kol, 2021 [26]

Výsledky ukazovateľov mortality a morbidoty sú pre klinické štúdie, v ktorých bol pacientom podaný ONA, reportované ako naivné nepriame porovnania voči pacientom z historických kohort o prirodzenom priebehu SMA (pacienti dostávajúci BSC): Al-Zaidy a kol, 2019, v ktorej sa účinnosť ONA v klinickej štúdii START porovnávala s historickou štúdiou NeuroNEXT [27]; Day a kol, 2021, v ktorej bola účinnosť ONA v štúdii STR1VE-US porovnávaná s historickou observačnou štúdiou PNCR (z angl. Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network) [28] a Mercuri a kol, 2021, v ktorej bola účinnosť ONA v STR1VE-EU porovnávaná taktiež s historickou štúdiou PNCR [26].

4.2.4. Zahrnuté nepriame porovnania ONA vs. NUS

DR v žiadosti nedodal žiadne nepriame porovnanie **ONA** s **NUS** napriek tomu, že NUS označil ako komparátor. Ako relevantné nepriame porovnanie ONA a NUS sme identifikovali MAIC analýzu Bischof a kol, 2021. Sponzorom bola spoločnosť Novartis. Výsledky predloženého nepriameho porovnania sú použité v modeli nákladovej efektívnosti. Vzhľadom na to, že MAIC nepriame porovnanie Bischof a kol, 2021 nezahŕňa pacientov zo STR1VE-EU ani priebežné výsledky z dlhodobých observačných štúdií, požadovali sme vo Výzve na opravu č. 1 doplnenie aktuálnejšieho nepriameho porovnania a jeho zohľadnenie v aktualizovanom modeli nákladovej efektívnosti. DR v odpovedi na Výzvu č. 1 požadované nepriame porovnanie doplnil, no nedodal aktualizovaný farmakoekonomický model. Nižšie reportujeme obe nepriame porovnania.

MAIC; Bischof a kol, 2021 [29]

V MAIC (z angl. matching adjusted indirect comparison) sa porovnával ONA s komparátorom NUS v ukazovateľoch účinnosti EFS, OS a dosiahnutia motorických míľnikov (samostatné sedenie a chodenie) po 24-mesačnom

sledovaní. Pretože boli v STR1VE-US pacienti sledovaní len do veku 18 mesiacov, autori využili výsledky dosiahnuté v tomto follow-upe ako výsledky po 24 mesiacoch od podania ONA. Do porovnania boli zahrnuté klinické štúdie ONA (START, STR1VE-US) [16, 17] a NUS (pacienti zo štúdie ENDEAR [30] pokračujúci v exploračnej klinickej štúdii SHINE⁹) [31] s ukončením do marca 2020. Ukončenie STR1VE-EU bolo naplánované na september 2020 [18], preto táto štúdia pre ONA nie je do MAIC zaradená. V START a STR1VE-US bol EFS definovaný rovnako (kapitola 4.2.2 časť Základná charakteristika). V ENDEAR a SHINE bol EFS definovaný ako čas do smrti alebo potreby permanentnej ventilácie (tracheostómia alebo neinvazívna podpora dýchania ≥ 16 hodín denne po dobu viac ako 21 po sebe nasledujúcich dní pri absencii akútneho reverzibilného ochorenia). Samostatná chôdza a sedenie bolo v START (samostatne sedí ≥ 5 s) a STR1VE-US (samostatne sedí ≥ 30 s) analyzované pomocou BSID-III-MS, v ENDEAR a SHINE pomocou HINE-2. S prihliadnutím na vyššie uvedené, autori uviedli 2 možné scenáre: scenár A – pre obe ONA štúdie sa využije 30 s hranica pre samostatné sedenie (NIHO preferované) a scenár B – využitie časovej hranice pre samostatné sedenie tak, ako bolo sledované v štúdiách.

Nepriame MAIC porovnania používajú údaje o pacientoch na individuálnej úrovni (IPD) na odvodenie váh tak, aby sa vážene rozloženie kovariátov predmetnej štúdie zhodovalo so štúdiou komparátora, pre ktorú sú dostupné len súhrnné údaje. Prevážene IPD sa potom použijú na odvodenie predpokladaných výsledkov v študovanej populácii, ktorá odráža porovnávaciu klinickú štúdiu. IPD zo štúdií ONA boli vážene na základe prvotne dosiahnutého CHOP INTEND skóre a potreby nutričnej podpory na začiatku štúdie. Vstupné údaje o pacientoch z jednotlivých štúdií sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Základné charakteristiky pacientov v štúdiách vybraných pre nepriame porovnanie ONA vs. NUS

Klinická štúdia	SHINE	START	STR1VE-US	START + STR1VE-US
Liečivo	NUS	ONA		
Počet pacientov	81*	12	22	34
Priemerný vek na začiatku štúdie [dni]	164,3	103,4	112,5	108,6
Priemerný vek pri nástupe symptómov [dni]	48,7	42,6	57,8	52,5
Priemerný vek pri diagnóze [dni]	NR	60	63,9	62,5
Zastúpenie žien [%]	54	58	55	56
Priemerná hmotnosť [kg]	NR	5,7	5,8	5,8
Priemerné CHOP INTEND skóre	26,7	28	32	30,8
Priemerné HINE-2 skóre	1,3	NR	NR	NR
Nutričná podpora [%]	9	42	0	15
Ventilačná podpora [%]	26	17	0	6

*1 pacient dostal NUS až v štúdií SHINE, napriek tomu, že ho mal dostať ešte v štúdií ENDEAR; NUS – nusinersen; ONA – onasemnogen abeparvovek; CHOP INTEND – Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2 – Hammersmith Infant Neurological Examination, Section 2.; NR – nereportovaný

Zdroj: podľa [29]

Rozdiely v miere účinku ONA a NUS boli pri binárnych ukazovateľoch (dosiahnutie motorického míľnika) vyjadrené ako relatívne riziko (RR) ohraničené 95 %-ným konfidenčným intervalom. Rozdiel v efekte liečby ONA a NUS pri ukazovateľoch EFS a OS bol vyjadrený ako pomer rizika (HR) ohraničený 95 %-ným konfidenčným intervalom. Efektívna veľkosť populácie (ESS) liečenej ONA (START + STR1VE-US) potrebná pre dosiahnutie presnosti nepriameho porovnania s NUS predstavuje 24,6 pacientov z celkového počtu 34.

MAIC ONA vs. NUS; Study Report (Novartis) [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]

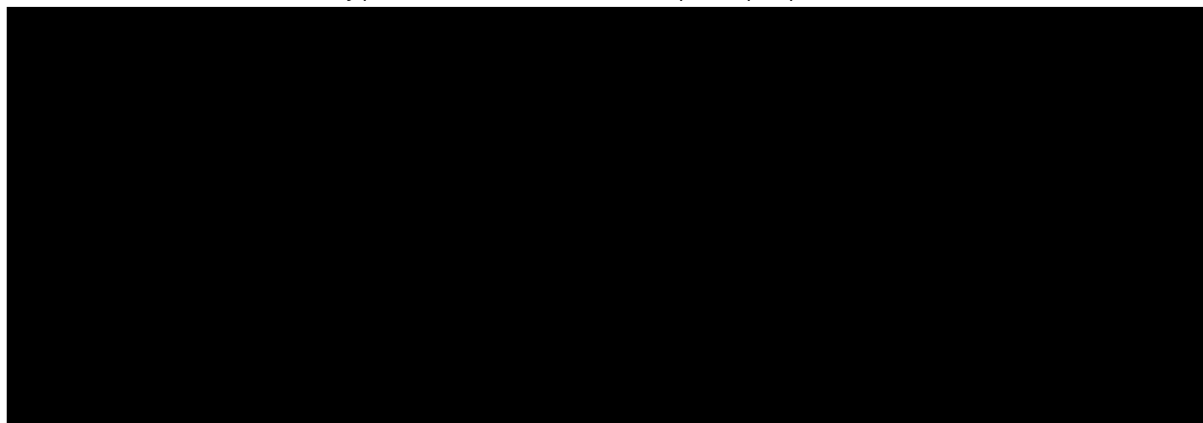
Sponzorom nepriameho porovnania je firma Novartis. Toto nepriame porovnanie predstavuje rozšírenie MAIC analýzy Bischof a kol, 2021 (reportovaná vyššie) [29] o pacientov zo štúdie STR1VE-EU [18] (data cut-off december 2019; medián sledovania do 18. roku života pacienta) a výsledky z dlhodobého pozorovania pacientov z klinických štúdií LT-001 [20] (data cut-off máj 2021; medián sledovania 3,5 roka) a LT-002 [21] (data cut-off november 2021; medián sledovania 12 mesiacov). Medián sledovania pacientov liečených NUS bol 3 roky (1 rok v ENDEAR, 2 roky v SHINE).

V MAIC analýze bol porovnávaný ONA voči NUS v ukazovateľoch EFS, OS a v dosahovaní motorických míľnikov (samostatný sed a samostatná chôdza). Samostatná chôdza v LT-001 nebola do analýzy zahrnutá.

⁹ Do MAIC boli zaradení iba pacienti z klinickej štúdie ENDEAR (NCT02193074), ktorí pokračovali v dlhodobom sledovaní v štúdií SHINE, jeden pacient mal dostať NUS v ENDEAR, no bol mu podaný až v rámci štúdie SHINE.

Pred upravením dát získaných v ONA štúdiách boli pacienti v čase podania ONA mladší, dosiahli vyššie začiatkové CHOP INTEND skóre a menej ich vyžadovalo podporu dýchania a viac nutričnú podporu ako pacienti, ktorí užívali NUS. Porovnanie vstupných údajov o pacientoch pred a po upravení dát je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 6). Ako kovariáty identifikované pre vyrovnanie patientskych charakteristík v tomto nepriamom porovnaní boli použité [REDACTED]. ESS potrebná pre dosiahnutie presnosti nepriameho porovnania ONA vs. NUS je [REDACTED] z celkového počtu [REDACTED].

Tabuľka 6: Základné charakteristiky pacientov v štúdiách ONA a NUS pred a po úprave v MAIC



n – počet pacientov, SD – štandardná odchýlka

Zdroj: [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]

4.2.5. Zahrnuté nepriame porovnania ONA vs. RIS

DR v žiadosti nedodal žiadne nepriame porovnanie **ONA** s **RIS** napriek tomu, že RIS označil ako komparátor. Ako jediné verejne dostupné nepriame porovnanie ONA a RIS sme identifikovali publikáciu Ribero a kol, 2022, kde bol ONA v úlohe komparátora pre RIS. Sponzorom bola spoločnosť Roche (výrobca RIS). V odpovedi na Výzvu na opravu č. 1, v ktorej sme od DR žiadali dodanie nepriameho porovnania ONA s RIS, DR takéto nepriame porovnanie (MAIC analýzu) doplnil. Sponzorom bola firma Novartis.

STC; Ribero a kol, 2022 [32]

Do STC (z angl. simulated treatment comparison) nepriameho porovnania bola z klinických štúdií ONA zahrnutá iba štúdia STR1VE-US [17]. Ostatné štúdie s ONA neboli zaradené z dôvodu nedostupných alebo skorých dát (STR1VE-AP, STR1VE-EU a LT-002), monocentrického dizajnu štúdie (START) alebo neukončeného náboru pacientov (STRONG) [32 (Suppl. Table 4)]. Klinickou štúdiou zaradenou do nepriameho porovnania pre RIS bola štúdia FIREFISH [33]. V STC bol porovnávaný RIS voči ONA v ukazovateľoch účinnosti EFS (smrť pacienta), ďalej považované za OS, a dosiahnutí motorických mílnikov (CHOP INTEND a BSID-III skóre). Dosiahnutie motorických mílnikov bolo v štúdii FIREFISH sledované po 12 mesiacoch od prvého sledovania. V štúdii STR1VE-US bolo samostatné sedenie ≥ 30 s (BSID-III skóre) sledované vo veku 18 mesiacov, dosiahnutie ostatných mílnikov bolo sledované do 18 mesiacov. EFS bolo boli merané ako pravdepodobnosť dožitia sa 14 mesiacov (od narodenia). IPD z FIREFISH boli prepočítané rovnako od narodenia.

Výsledky v jednotlivých ukazovateľoch a bezpečnosti boli stanovené s využitím IPD dát z FIREFISH. Ako kovariáty v STC modeli boli stanovené prvoradne dosiahnuté CHOP INTEND skóre a vek počas podanie liečiva (v prípade RIS počas podania prvej dávky). Vstupné údaje o pacientoch z jednotlivých štúdií sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Základné charakteristiky pacientov v štúdiách vybraných pre nepriame porovnanie RIS vs. ONA

Klinická štúdia	FIREFISH	STRIVE-US
Liečivo	RIS	ONA
Počet pacientov	58	22
Priemerný vek na začiatku štúdie [dni]	163	114
Priemerný vek pri nástupe symptómov [týždne]	7,2	8,2
Priemerný vek pri diagnóze [týždne]	12,7	8,0
Zastúpenie žien [%]	57	55
Priemerná hmotnosť [kg]	6,8	5,8
Priemerné CHOP INTEND skóre	22,47	32,0
Priemerné HINE-2 skóre	0,93	NR
Priemerné trvanie ochorenia pred skrúingom [týždne]	13,0	NR
Nutričná podpora [%]	9	0
Ventilačná podpora [%]	29	0

RUS – risdiplam; ONA – onasemnogén abeparvovek; CHOP INTEND – Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2 – Hammersmith Infant Neurological Examination, Section 2.; NR – nereportovaný

Zdroj: podľa [32]

Rozdiely v miere účinku RIS oproti ONA boli pri binárnych ukazovateľoch (dosiahnutie motorického mílnika) vyjadrené ako pomer pravdepodobnosti (OR) ohraničené 95 %-ným konfidenčným intervalom. Rozdiel v efekte liečby RIS vs. ONA pri ukazovateli EFS bol vyjadrený ako pomer rizika (HR) ohraničený 95 %-ným konfidenčným intervalom.

MAIC ONA vs. RIS; Study Report (Novartis) [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]

Do MAIC analýzy vstupujú dáta o pacientoch z ONA klinických štúdií **START** [16] (data cut-off december 2017; pacienti z kohorty 2 s terapeutickou dávkou ONA; medián sledovania 2 roky), **STRIVE-US** [17] (data cut-off december 2019; sledovanie do 18. roku života pacienta), **STRIVE-EU** [18] (data cut-off december 2019; sledovanie do 18. mesiaca života pacienta) a z klinickej štúdie RIS – **FIREFISH** [33]. Do nepriameho porovnania boli použité dáta od pacientov liečených v 2. časti štúdie FIREFISH vysokou dávkou RIS stanovenou v prvej časti štúdie (medián sledovania 24 mesiacov). V MAIC analýze bol porovnávaný ONA voči RIS v ukazovateľoch EFS (čas od narodenia po potrebu trvalej ventilácie po dobu 14 dní v ONA štúdiách a po dobu > 3 týždňov vo FIREFISH), OS a v dosahovaní motorických mílnikov (samostatný sed a samostatná chôdza). Z dôvodu nedostupnosti dát z 24-mesačného pozorovania v štúdiách STRIVE-US a STRIVE-EU (sledované dosiahnutie motorických mílnikov do 18. mesiaca života) boli za tieto považované výsledky pozorované v 18. mesiaci života.

Pred upravením dát získaných v ONA štúdiách boli pacienti liečení ONA mladší, keď dostali liečbu, dosiahli vyššie CHOP INTEND skóre a menej ich vyžadovalo podporu dýchania. Porovnanie vstupných údajov o pacientoch pred a po upravení dát je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 8). Ako kovariáty identifikované pre vyrovnanie patientskych charakteristík boli použité [REDACTED]. ESS potrebná pre dosiahnutie presnosti nepriameho porovnania s RIS je [REDACTED].

Tabuľka 8: Základné charakteristiky pacientov v štúdiách ONA a RIS pred a po úprave v MAIC

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

n – počet pacientov, SD – štandardná odchýlka

Zdroj: [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]

4.2.6. Výsledky ONA v jednoramenných klinických štúdiách

Výsledky jednoramenných štúdií, v ktorých bol podaný ONA (START, STR1VE-US, STR1VE-EU) sú reportované v časti 4.2.7 ako komparatívne výsledky, nakoľko tak boli aj publikované [23, 25, 26]. Výsledky zo štúdie STR1VE-AP nie sú dostupné. V rámci Výzvy na opravu č. 1 sme od DR požadovali najnovšie výsledky klinickej účinnosti ONA zaznamenané v dlhodobých observačných štúdiách LT-001 a LT-002, ktoré DR doplnil formou interného dokumentu. Reportované výsledky boli DR označené ako dôverné, a preto sme pristúpili k ich začleneniu.

Mortalita (D0001)

OS

Ku 23.5.2022 (medián sledovania pacientov z kohorty 1 = 94,3 mesiacov a z kohorty 2 = 81,6 mesiacov od podania ONA) boli ■■■■ pacienti, ktorí dostali terapeutickú dávku ONA (v START) a zapojili sa do dlhodobého sledovania v LT-001 ■■■■ [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].

Ku 23.5.2022 ■■■■ pacienti, ktorí dostali ONA v STR1VE-US (medián dĺžky sledovania 49 mesiacov od podania ONA), STR1VE-EU (medián dĺžky sledovania 41,9 mesiacov od podania ONA) a STR1VE-AP (medián dĺžky sledovania 32,3 mesiacov od podania ONA) a zapojili sa do dlhodobého sledovania v LT-002 boli ■■■■ [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

EFS

Ku 23.5.2022 ■■■■ z pacientov, ktorí dostali terapeutickú dávku ONA (v START) a zapojili sa do dlhodobého sledovania v LT-001 nevyžadoval ventilačnú podporu (EFS = ■■■ %). ■■■■ z ■■■■ pacientov (■■■ %), ktorí v START dostali nižšiu dávku ONA a zapojili sa do dlhodobého sledovania v LT-001 nepotrebovali podporu dýchania [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].

Ku 23.5.2022, ■■■ % pacientov (■■■ z ■■■■ symptomatických pacientov, ktorí dostali ONA intravenóznym podaním, zapojených do dlhodobého sledovania v LT-002), vyžadovalo ventilačnú podporu [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].

Dosahovanie motorických mílnikov a následná liečba

Ku 23.5.2022 dosiahli nový motorický mílnik počas dlhodobého sledovania v LT-001 ■■■■ pacienti (■■■ z kohorty 1, ■■■ z kohorty 2) z ■■■ (■■■ %), ktorí dostali ONA v START štúdiu. Následnú liečbu po ukončení sledovania v START alebo počas sledovania v LT-001 podstúpilo celkovo ■■■ (■■■ %) z ■■■■ pacientov [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)] oproti dátam z 11.6.2020, kedy následnú liečbu podstúpilo 7 (53,85 %) pacientov [24]. Ku 23.5.2022 podstúpili ■■■■ pacienti z kohorty 1 následnú liečbu (z toho ■■■■ nový motorický mílnik počas užívania ■■■■ ako následnej liečby). Z kohorty 2 podstúpilo následnú liečbu ■■■■ pacientov, z toho ■■■■ nový motorický mílnik počas užívania ■■■■ ako následnej liečby) [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]. ■■■■ trend v potrebe následnej liečby ■■■■ dlhodobú účinnosť ONA u pacientov so SMA typ 1, avšak dôvody začatia následnej liečby nie sú známe.

Ku 23.5.2022 dosiahlo nový motorický mílnik počas dlhodobého sledovania v LT-002 ■■■ (■■■ %) z celkového počtu ■■■■ symptomatických pacientov, ktorým bol ONA podaný intravenózne; ■■■■ pacientov zo STR1VE-EU (■■■ %), ■■■■ pacienti zo STR1VE-US (■■■ %) a ■■■■ pacienti zo STR1VE-AP (■■■ %). Následnú liečbu po ukončení sledovania v štúdiách, v ktorých bol pacientom podaný ONA, alebo počas sledovania v dlhodobej observačnej štúdii LT-002 podstúpilo ■■■■ pacientov pôvodne zo STR1VE-EU (z toho ■■■■ pacienti dosiahli nový motorický mílnik), ■■■■ pacienti pôvodne zo štúdie STR1VE-US (z toho ■■■■ nový motorický mílnik) a ■■■■ pacienti pôvodne zo STR1VE-AP (z toho ■■■■ nový motorický mílnik) [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].

4.2.7. Výsledky ONA v porovnaní s BSC, NUS a RIS

Mortalita (D0001)

OS

V MAIC analýze Bischof a kol, 2021 bola v ukazovateli OS liečba ONA favorizovaná oproti liečbe NUS (bez štatistickej významnosti). Signifikantne viac pacientov liečených ONA bolo po 24-mesačnom sledovaní na žive ako tých, ktorí

boli liečení NUS; HR pre OS 0,35 (0,09 - 1,32) [29]. V STC nepriamom porovnaní RIS oproti ONA, bola liečba RIS favorizovaná oproti ONA, no bez štatistickej signifikancie; HR pre OS (EFS) 0,94 (0,033 - 4,064) [32]. V rámci Výzvy na opravu č. 1 sme od DR požadovali doplnenie nepriamych porovnaní ONA vs. NUS a RIS, ktoré DR vo svojej odpovedi dodal. Pristúpili sme k zacierneniu výsledkov, nakoľko ich DR označil za dôvernú. V doplnenom nepriamom porovnaní ONA vs. NUS (MAIC ONA vs. NUS; Study Report (Novartis)) bolo prežívanie v 30. mesiaci života štatisticky  v skupine tých, ktorí dostali ONA ( %) oproti pacientom s NUS ( %), HR pre OS . V doplnenom nepriamom porovnaní ONA vs. RIS (MAIC ONA vs. RIS; Study Report (Novartis)) bolo riziko smrti  u pacientov, ktorí sa liečili RIS (o  %), výsledok  štatisticky signifikantný [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]. Výsledky nepriamych porovnaní ONA s komparátormi sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 9).

Tabuľka 9: Výsledky nepriamych porovnaní v ukazovateli OS

	ONA vs. NUS		RIS vs. ONA	
	ONA	NUS	RIS	ONA
Čas analýzy	24 mesiacov od začiatku štúdie		vek 14 mesiacov	
Pravdepodobnosť dožitia sa 14 mesiacov [%]	NR	NR	93	91
OS HR (95 % CI)*	0,35 (0,09 - 1,32)		0,94 (0,033 - 4,064)**	
Doplnenie DR po Výzve na opravu č. 1	ONA vs. NUS		ONA vs. RIS	
	ONA	NUS	ONA	RIS
Čas analýzy	vek 30 mesiacov		max. 24 mesiacov	
Pravdepodobnosť dožitia sa 30 mesiacov [%] (ONA vs. NUS) / Riziko úmrtia [%] (ONA vs. RIS)				
p hodnota				
OS HR (95 % CI) (ONA vs. NUS) / Rozdiel v riziku úmrtia [%] (ONA vs. RIS)			 ***	

*EFS v prípade RIS vs. ONA, kde sa za udalosť považuje smrť; **HR > 1 favorizuje ONA oproti RIS; ***riziko úmrtia < 1 favorizuje ONA oproti RIS

ONA – onasemnogén abeparvovek; NUS – nusinersen; RIS – risdiplam; OS – celkové prežívanie; HR – pomer rizík; CI – konfidenčný interval; NR – nereportované

Zdroj: [1 (odpoveď na Výzvu č. 1), 29, 32]

1 pacient zo štúdie STRIVE-EU [26] a 1 pacient zo štúdie STRIVE-US [23] zomreli pred dovŕšením 14 mesiacov. Zo štúdie START po 24-mesačnom sledovaní prežili všetci pacienti [25, 1 (odpoveď na výzvu č. 1)].

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

EFS

EFS bol v MAIC nepriamom porovnaní Bischof a kol, 2021 definovaný inak ako v STC analýze a nepriamych porovnaní s BSC (viď kapitola 4.2.2, časť Popis nepriamych porovnaní). V STC nepriamom porovnaní RIS vs. ONA bol EFS definovaný ako pravdepodobnosť prežitia vo veku 14 mesiacov [32], preto sú výsledky reportované pri OS. V štúdií STRIVE-US sa 14 mesiacov bez udalosti dožilo 20 z celkového počtu 22 pacientov (1 pacient zomrel, druhý potreboval permanentnú pľúcnu ventiláciu; Day a kol, 2021) a v STRIVE-EU 31 pacientov (97 %), ktorí dostali ONA z ITT populácie (1 pacient zomrel; Mercuri a kol, 2021), zato v observačnej štúdii PNCR tento ukazovateľ dosiahol len 26 % pacientov (6/23 pacientov), $p < 0,0001$ (Tabuľka 10). Všetkých 12 pacientov zo START (kohorta 2 – terapeutická dávka ONA) prežilo bez udalosti do 24 mesiacov (medián veku 27,8 mesiaca), oproti jednému pacientovi zo štúdie NeuroNEXT (Tabuľka 10). V NeuroNEXT 10 pacientov dosiahol EFS a 5 boli zo štúdie vyradení [25].

V MAIC analýze Bischof a kol, 2021 HR pre EFS po 24-mesačnom sledovaní (Tabuľka 10) štatisticky signifikantne favorizoval pacientov, ktorí dostali ONA (STRIVE-US + START) oproti tým, ktorí dostávali NUS (SHINE); HR pre EFS 0,19 (0,07 - 0,54) [29].

Tabuľka 10: Výsledky nepriameho porovnania v ukazovateli EFS

Nepriame porovnania	Day a kol, 2021		Mercuri a kol, 2021		Al-Zaidy a kol, 2019		Bischof a kol, 2021
	ONA (STRIVE-US)	BSC (PNCr)	ONA (STRIVE-EU)	BSC (PNCr)	ONA (START)	BSC (NeuroNEXT)	ONA vs. NUS
Čas analýzy	vek 14 mesiacov				24 mesiacov od začiatku štúdie		
EFS [n (%)]	20 (91)	6 (26)	31 (97)*	6 (26)	12 (100)	1 (6)	-
p hodnota	< 0,0001		< 0,0001		-		-
EFS HR (95 % CI)	-		-		-		0,19 (0,07 - 0,54)

*ITT populácia predstavuje 32/33 do štúdie zapojených pacientov

ONA – onasemnogén abeparvovek; BSC – najlepšia podporná liečba; NUS – nusinersen; EFS – prežívanie bez udalosti; HR – pomer rizík; CI – konfidenčný interval; n – počet pacientov
Zdroj: [25, 26, 29]

V rámci odpovede na Výzvu na opravu č. 1 DR doplnil nepriame porovnania ONA vs. NUS a RIS. Výsledky oboch MAIC analýz (MAIC ONA vs. NUS; Study Report (Novartis) a MAIC ONA vs. RIS; Study Report (Novartis)) sú reportované nižšie (Tabuľka 11). Pristúpili sme k ich začiatku, nakoľko tieto výsledky neboli doteraz publikované a DR ich označil za dôverné. U pacientov liečených ONA bolo v MAIC analýze identifikovaných štatisticky [redacted] udalostí (EFS = [redacted] %) v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali NUS (EFS = [redacted] %); HR pre EFS [redacted]. Výsledky poukazujú na [redacted] prínosu ONA oproti NUS v čase (Tabuľka 10 a Tabuľka 11). V porovnaní s liečbou RIS (EFS = [redacted] %) prežívanie bez potreby ventilácie/ smrť nastali u [redacted] pacientov, ktorým bol podaný ONA (EFS = [redacted] %), HR pre EFS [redacted]. Výsledok [redacted] štatisticky významný [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].

Tabuľka 11: Výsledky MAIC analýz v ukazovateli EFS (doplnené DR po Výzve č. 1)

	MAIC ONA vs. NUS/RIS; Study Reports (Novartis)			
	ONA vs. NUS		ONA vs. RIS	
	ONA	NUS	ONA	RIS
Čas analýzy	vek 30 mesiacov		vek 30 mesiacov	
EFS (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p hodnota	[redacted]		[redacted]	
EFS HR (95 % CI)	[redacted]		[redacted]	

ONA – onasemnogén abeparvovek; NUS – nusinersen; EFS – prežívanie bez udalosti; HR – pomer rizík; CI – konfidenčný interval; RIS – risdiplam
Zdroj: [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]

Dosahovanie motorických mílnikov

Dosiahnutie motorických mílnikov u pacientov, ktorým bol podaný ONA v klinických štúdiách START, STRIVE-US a STRIVE-EU bolo naivne porovnané s výsledkami z observačných štúdií NeuroNEXT a PNCr, v ktorých bola pacientom podávaná podporná liečba (Tabuľka 12). Uvádza sa, že neliečení pacienti (NeuroNEXT a PNCr) len zriedka dosiahnu CHOP INTEND skóre viac ako 40 bodov [1, 28, 34]. V práci Al-Zaidy a kol, 2019 autori neporovnávali dosiahnutie motorických mílnikov, no na základe CHOP INTEND skóre u pacientov zaradených do NeuroNEXT predpokladali, že ani jeden z nich nedosiahne akýkoľvek motorický mílnik. Naopak, 75 % pacientov, ktorí dostali ONA v štúdií START boli schopní samostatne sedieť viac ako 30 s a dvaja (17 %) vedeli samostatne stáť a chodiť [25]. Žiadny z pacientov v PNCr kohorte nedosiahol mílnik samostatného sedenia po dobu viac ako 30 s [23], rovnako sa pri pacientoch so SMA z historickej štúdie sa očakáva, že nebudú v rámci motorických mílnikov prosperovať [1, 23]. V štúdiách STRIVE-US a STRIVE-EU bolo samostatného sedenia ≥ 30 s schopných 64 resp. 48 % pacientov, ktorí dostali ONA do 18. mesiaca života. Do veku 18 mesiacov bol samostatnej chôdze schopný jeden pacient zo STRIVE-US a chôdze s podporou jeden pacient zo STRIVE-EU [1, 23, 26, 35].

CHOP INTEND skóre viac ako 40 dosiahlo v štúdií START po 24 mesiacoch od podania ONA 92 % pacientov [25] a v štúdiách STRIVE-US a STRIVE-EU 95 resp. 73 % pacientov [23, 26, 35]. Zlepšenie o viac ako 4 body v CHOP INTEND skóre dosiahli všetci pacienti zo START [25].

Tabuľka 12: Výsledky nepriameho porovnania ONA vs. BSC pri dosahovaní motorických míľnikov

Dosiadnuté motorické míľniky			
START vs. NeuroNEXT (Al-Zaidy a kol, 2019)			
Ukazovateľ	Čas analýzy	ONA [n (%)]	BSC [%]*
Samostatné sedenie ≥ 5 s**	24 mesiacov	11 (92)	0
Samostatné sedenie ≥ 10 s+		10 (83)	0
Samostatné sedenie ≥ 30 s**		9 (75)	0
Samostatné státie		2 (17)	0
Samostatná chôdza		2 (17)	0
STR1VE-US vs. PNCR (Day a kol, 2021)			
Ukazovateľ	Čas analýzy	ONA [n (%)]	BSC [%]
Samostatné sedenie ≥ 10 s+	do 18. mesiaca života	14 (64)	0
Samostatné sedenie ≥ 30 s**		14 (64)	0
Samostatné státie**		1 (5)	0
Samostatná chôdza**		1 (5)	0
STR1VE-EU vs. PNCR (Mercuri a kol, 2021)			
Ukazovateľ	Čas analýzy	ONA [n (%)]	BSC [%]
Samostatné sedenie ≥ 10 s+	do 18. mesiaca života	15 (45)	0
Samostatné sedenie ≥ 30 s**		16 (48)	0
Státie s podporou+		2 (6,1)	0
Chôdza s podporou**		1 (3,1)	0
Ukazovatele hodnotené na základe CHOP INTEND skóre			
START vs. NeuroNEXT (Al-Zaidy a kol, 2019)			
Ukazovateľ	Čas analýzy	ONA [n (%)]	BSC [%]
Zlepšenie o ≥ 4 body	24 mesiacov	12 (100)	0
Dosiadnutie ≥ 40 bodov		11 (92)	0
STR1VE-US vs. PNCR (Day a kol, 2021)			
Ukazovateľ	Čas analýzy	ONA [n (%)]	BSC [%]
Dosiadnutie ≥ 40 bodov	do 18. mesiaca života	21 (95)	1 (4)
STR1VE-EU vs. PNCR (Mercuri a kol, 2021)			
Ukazovateľ	Čas analýzy	ONA [n (%)]	BSC [%]
Dosiadnutie ≥ 40 bodov	do 18. mesiaca života	24 (73)	1 (4)

*nedosiadnutie motorických míľnikov bolo odvodené od CHOP INTEND skóre a nebolo priamo hodnotené; **hodnotené na základe BSID-III-MS; *hodnotené na základe WHO MGRS

ONA – onasemnogén abeparovok; BSC – najlepšia podporná liečba; n – počet odpovedajúcich pacientov

Zdroj: [1, 23, 25, 26, 35]

V MAIC Bischof a kol, 2021 analýza motorických míľnikov (samostatné sedenie a samostatná chôdza) vo všeobecnosti poukázala na priaznivé účinky pre ONA v porovnaní s NUS. Pravdepodobnosť samostatného sedenia alebo samostatnej chôdze po 6 až 18 mesiacoch u pacientov ONA sa významne nelíšila v porovnaní s pacientmi liečenými NUS. Avšak u pacientov liečených ONA bola štatisticky významne vyššia pravdepodobnosť, že budú schopní samostatne sedieť po 24 mesiacoch sledovania ako pacienti liečení NUS; RR 2,60 (1,05 - 6,49). Hoci štatisticky nesignifikantnú, no vyššiu pravdepodobnosť chôdze do 18. [RR 1,4 (0,04 - 54,50)] a 24. mesiaca [RR 2,08 (0,06 - 76,33)] mali pacienti, ktorí dostali ONA v porovnaní s pacientmi užívajúcimi NUS (Tabuľka 13) [32].

Tabuľka 13: Výsledky nepriameho porovnania ONA vs. NUS pri dosahovaní motorických mílnikov

Scenár A: Samostatné sedenie ≥ 30 s*				
Porovnanie	Čas analýzy	ONA [n/N (%)]	NUS [n/N (%)]	RR (95 % CI)
START + STRIVE-US vs. SHINE	6 mesiacov	0,8/24,6 (3,3)	3/65 (4,6)	0,72 (0,07 - 7,95)
	12 mesiacov	6,4/24,6 (26,2)	7/48 (14,6)	1,79 (0,69 - 4,66)
	18 mesiacov	13,3/24,6 (54,1)**	9/31 (29)	1,86 (0,96 - 3,6)
	24 mesiacov	15,1/24,6 (61,3)	4/17 (23,5)	2,60 (1,05 - 6,49) [†]
Samostatná chôdza*				
Porovnanie	Čas analýzy	ONA [n/N (%)]	NUS [n/N (%)]	RR (95 % CI)
START + STRIVE-US vs. SHINE	6 mesiacov	0/24,6 (0)	0/65 (0)	-
	12 mesiacov	0/24,6 (0)	0/48 (0)	-
	18 mesiacov	0,2/24,6 (0,7)**	0/31 (0)	1,4 (0,04 - 54,50)
	24 mesiacov	0,6/24,6 (2,5)	0/17 (0)	2,08 (0,06 - 76,33)

*v START + STRIVE-US merané pomocou BSID-III-MS skóre, v SHINE merané pomocou HINE-2 skóre; **výsledky 18-mesačného sledovania sú použité aj pri 24-mesačnom sledovaní; [†]štatisticky významný výsledok; RR > 1 favorizuje ONA voči NUS

ONA – onasemnogén abeparvovek; NUS – nusinersen; RR – relatívne riziko; CI – konfidenčný interval n – počet odpovedajúcich pacientov; N – celkový počet pacientov Zdroj: [29]

V rámci odpovede na Výzvu na opravu č. 1 DR doplnil požadované aktuálnejšie nepriame porovnanie ONA a NUS (MAIC ONA vs. NUS; Study Report (Novartis)). Pristúpili sme k začiatku výsledkov, nakoľko ich DR označil za dôverné. Pravdepodobnosť samostatného sedenia bola u pacientov, liečených ONA oproti tým, čo dostávali NUS na 394. deň [] o [] %, na 578. deň o [] % a na 698. deň o [] %. Pravdepodobnosť samostatnej chôdze [] u oboch sledovaných skupín [] – ukázalo sa, že pravdepodobnosť, že pacienti liečení ONA budú schopní samostatne chodiť po 698 dňoch je o [] ako u pacientov liečených NUS [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].

ONA (STRIVE-US) v porovnaní s RIS (FIREFISH) preukázal v STC nepriamom porovnaní lepšie výsledky účinnosti pri dosahovaní motorických mílnikov samostatného sedenia ≥ 30 s (59 % vs. 52 % pacientov; OR 0,75 (0,149 - 5,264)) a kontroly hlavy ≥ 3 s (86 % vs. 80 % pacientov; OR 0,65 (0,067 - 5,375)), no bez štatistickej významnosti. V ostatných ukazovateľoch motorických mílnikov sa ukázal ako horší oproti RIS (Tabuľka 14). Napriek favorizovaniu RIS voči ONA však rovnako nebola preukázaná štatistická významnosť [32].

Tabuľka 14: Výsledky nepriameho porovnania RIS vs. ONA pri dosahovaní motorických mílnikov

Ukazovatele hodnotené na základe BSID-III-MS skóre					
Ukazovateľ	Čas analýzy [mesiace]		RIS [n/N (%)]	ONA [n/N (%)]	OR (95 % CI)
	RIS	ONA			
Samostatné sedenie ≥ 30 s	12 (od prvej kontroly)	18 (od narodenia)	30,17/58 (52)	13/22 (59)	0,75 (0,149 - 5,264)
Kontrola hlavy ≥ 3 s		do 18 (od narodenia)	46,6/58 (80)	19/22 (86)	0,65 (0,067 - 5,375)
Prevažovanie sa na stranu			43,57/58 (75)	13/22 (59)	2,09 (0,425 - 13,725)
Státie s podporou			11,59/58 (20)	1/22 (5)	5,24 (0,352 - 1 677,0)
Ukazovatele hodnotené na základe CHOP INTEND skóre					
Ukazovateľ	Čas analýzy [mesiace]		RIS [n/N (%)]	ONA [n/N (%)]	OR (95 % CI)
Zlepšenie o ≥ 4 body	18 (od narodenia)		57,4/58 (99)	19/22 (86)	15,04 (0,7 - 18 366,5)
Dosiahnutie ≥ 40 bodov			54,28/58 (94)	19/22 (86)	2,30 (0,233 - 54,091)

OR < 1 favorizuje ONA oproti RIS

ONA – onasemnogén abeparvovek; RIS – risdiplam; OR – pomer pravdepodobností; CI – konfidenčný interval; n – počet pacientov s udalosťou; N – celkový počet pacientov Zdroj: [32]

Rovnako DR po Výzve na opravu č. 1 doplnil aj nepriame porovnanie ONA a RIS (MAIC ONA vs. RIS; Study Report (Novartis)). Pristúpili sme k začiatku výsledkov, nakoľko ich DR označil za dôverné. Rozdiely v pravdepodobnosti samostatného sedenia a chodenia u pacientov, ktorým bol podaný ONA oproti pacientom liečeným RIS sú po 12 aj 24 mesiacoch od začiatku štúdie [] a [] štatisticky významné (Tabuľka 15) [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].

Tabuľka 15: Výsledky MAIC analýzy ONA vs. RIS pri dosahovaní motorických míľnikov (doplnené DR po Výzve č. 1)

Samostatné sedenie			
Čas analýzy [mesiace]	ONA [%]	RIS [%]	Rozdiel v riziku [%]
12			
24			
Samostatná chôdza			
Čas analýzy [mesiace]	ONA [%]	RIS [%]	Rozdiel v riziku [%]
12			
24			

* Rozdiel v riziku > 0 favorizuje ONA oproti RIS

ONA – onasemnogén abeparvovek; RIS - risdiplam

Zdroj: [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]

V rámci Výzvy na opravu č. 1 sme DR žiadali o najnovšie nepriame porovnania ONA voči NUS a RIS a ich doplnenie do modelu nákladovej efektívnosti. DR aktuálnejšie nepriame porovnania doplnil, no neboli zapracované do modelu nákladovej efektívnosti. V rámci odpovede na výzvu DR doplnil technický report nepriameho porovnanie ONA vs. NUS, ktoré je využité v modeli nákladovej efektívnosti a v hodnotení je označené ako MAIC analýza, Bischof a kol, 2021.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiaduce účinky.
- Nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiaduce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť ONA bola hodnotená v klinických štúdiách, v ktorých bol podaný (START, STRIVE-US, STRIVE-EU, STRIVE-AP, SPR1NT). Pacienti boli sledovaní do konca štúdie – 18 mesiacov (STRIVE-US, STRIVE-EU, STRIVE-AP, SPR1NT), alebo po dobu 24 mesiacov (START) [37]. Bezpečnosť ONA v porovnaní s NUS nebola nepriamym porovnaním analyzovaná [29]. Komparatívna bezpečnosť ONA a RIS bola analyzovaná nepriamym porovnaním ako miera výskytu závažného nežiaduceho účinku [32]. Klinické štúdie relevantné pre predmetné hodnotenie aj nepriame porovnania sú opísané v kapitole 4.2. Štúdia SPR1NT je nezaslepená jednoramenná multicentrická štúdia fázy 3, v ktorej bola detským presymptomatickým pacientom intravenózne podaná terapeutická dávka ONA ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) [36].

4.3.3. Výsledky ONA v klinických štúdiách

Bezpečnosť

Celkovo sa u 101 zo 102 pacientov (99 %) vyskytla aspoň jedna nežiaduca udalosť a 58 pacientov (56,9 %) prekonal nežiaduci účinok, ktorý skúšajúci považoval za súvisiaci s liečbou. Hepatotoxicita ako nežiaduci účinok bola identifikovaná u 36,3 % pacientov, no zhoršenie výsledkov funkčného pečeneového testu po podaní ONA bolo zaznamenané u 90 % pacientov (Obrázok 2) [37].

Obrázok 2: Hepatotoxicitá zaznamenaná v ONA štúdiách

Hepatotoxicity	START (N = 15)	STRIVE-EU (N = 33)	STRIVE-US (N = 22)	SPRINT (N = 30)	STRIVE-AP (N = 2)	Total (N = 102)
Reported AEs	4 (26.7)	18 (54.5)	7 (31.8)	8 (26.7) ^a	0	37 (36.3)
Elevations in LFT results (not reported as AEs) ^b	10 (66.7)	12 (36.4)	13 (59.1)	19 (63.3)	1	54 (52.9)
Postdosing elevations in LFT results ^b	15 (100)	29 (87.9)	20 (90.9)	26 (86.7)	0	90 (90.0)

AEs adverse events, LFT liver function test, ULN upper limit of normal

^aOne of these events did not have laboratory abnormalities that were reported

^bLFTs included analysis of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and bilirubin; all were < 2 × ULN

Zdroj: podľa [37]

Závažné nežiaduce účinky sa vyskytli celkovo u 50 pacientov (49 %), z ktorých 11 (10,8 %) sa považovalo za súvisiace s liečbou (Obrázok 3, stĺpce START – STRIVE-AP). Po nezhľadnutí 3 pacientov, ktorí dostali v klinickej štúdií START nízku dávku ONA ($6,7 \times 10^{13}$ vg/kg) bol aspoň jeden závažný nežiaduci účinok súvisiaci s liečbou zistený u 10/99 pacientov (Obrázok 3, posledný stĺpec). Závažné zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy alebo transamináz bolo identifikované u 2 % pacientov z celkového počtu 99, rovnako aj pyrexia (Obrázok 3, posledný stĺpec) [37].

Obrázok 3: Závažné nežiaduce účinky zaznamenané v ONA štúdiách

System organ class; preferred term	START All (N = 15)	STRIVE-EU 1.1×10^{14} vg/kg (N = 33)	STRIVE-US 1.1×10^{14} vg/kg (N = 22)	SPRINT 1.1×10^{14} vg/kg (N = 30)	STRIVE-AP 1.1×10^{14} vg/kg (N = 2)	Therapeutic IV dose ^a (N = 99)
Patients with at least one related serious TEAE	2 (13.3)	6 (18.2)	3 (13.6)	0	0	10 (10.1)
Investigations	2 (13.3)	1 (3.0)	2 (9.1)	0	0	4 (4.0)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (3.0)	1 (4.5)	0	0	2 (2.0)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (3.0)	1 (4.5)	0	0	2 (2.0)
Transaminases increased	2 (13.3)	0	1 (4.5)	0	0	2 (2.0)
Coagulation test abnormal	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (1.0)
General disorders and administration site conditions	0	2 (6.1)	0	0	0	2 (2.0)
Pyrexia	0	2 (6.1)	0	0	0	2 (2.0)
Infections and infestations	0	2 (6.1)	0	0	0	2 (2.0)
Gastroenteritis	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (1.0)
Rhinovirus infection	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (1.0)
Viral infection	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (1.0)
Metabolism and nutrition disorders	0	2 (6.1)	0	0	0	2 (2.0)
Feeding disorder	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (1.0)
Hypernatremia	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (1.0)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (1.0)
Thrombocytopenia	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (1.0)
Hepatobiliary disorders	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (1.0)
Hypertransaminasemia	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (1.0)
Nervous system disorders	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (1.0)
Hydrocephalus	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (1.0)

Data are presented n (%). Treatment-related adverse events are those that are considered possibly, probably, or definitely related to onasemnogene abeparvovec by the investigator

IV intravenous, TEAE treatment-emergent adverse event, vg vector genome

^aTherapeutic IV dose includes patients who received the therapeutic dose in START and the 1.1×10^{14} vg/kg dose in STRIVE-EU, STRIVE-US, SPRINT, and STRIVE-AP

Zdroj: [37]

4.3.4. Výsledky ONA v porovnaní s NUS a RIS

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Kedže sú všetky klinické štúdie, v ktorých bol podaný ONA jednoramennými štúdiami, bezpečnosť jeho podania môže byť voči iným liečivám hodnotená len nepriamo. Bezpečnosť liečebných režimov ONA voči NUS a BSC nebola nepriamym porovnaním analyzovaná [23, 25, 26, 29].

V nepriamom porovnaní RIS voči ONA sa sledoval výskyt akýchkoľvek závažných nežiaducich účinkov. Výsledky favorizujú ONA oproti RIS; OR pre výskyt závažných nežiaducich účinkov 1,02 (0,225 - 5,075). U pacientov liečených ONA v štúdiu STR1VE-US sa nežiaduce účinky vyskytli u 45 %, no u pacientov dostávajúcich RIS (štúdia FIREFISH) bol výskyt porovnateľný – 46 % (Tabuľka 16) [32].

Tabuľka 16: Komparatívna bezpečnosť RIS oproti ONA, výskyt akéhokoľvek nežiaduceho účinku

Ukazovateľ	RIS [n/N (%)]	ONA [n/N (%)]	OR (95 % CI)
Výskyt akéhokoľvek závažného nežiaduceho účinku	26,58/58 (46)	10/22 (45)	1,02 (0,225 - 5,075)

OR > 1 favorizuje ONA oproti RIS

ONA – onasemnogén abeparovok; RIS – risdiplam; OR – pomer pravdepodobností; CI – konfidenčný interval; n – počet pacientov s udalosťou; N – celkový počet pacientov

Zdroj: [32]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [4]

Liečba sa má začať a podávať v klinických centrách a na liečbu má dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s SMA. Liek Zolgensma je určený na jednorazové intravenózne podanie [4].

U pacientov liečených ONA sa vyskytli fatálne prípady akútneho zlyhania pečene. Hepatotoxicita sa prejavuje abnormálnymi výsledkami testov funkcie pečene [38]. Na zmiernenie potenciálneho zvýšenia hladín aminotransferáz je potrebné všetkým pacientom podať systémový kortikosteroid pred infúziou a po infúzii ONA. Súbežná liečba kortikosteroidmi môže nežiaducim spôsobom ovplyvniť neurologický vývoj [4].

U osobitných skupín pacientov (napríklad s poruchou funkcie pečene/obličiek) je potrebné dôkladne zvážiť liečbu ONA, no úprava dávky nie je potrebná. Ak je to možné, harmonogram očkovania pacienta sa má upraviť tak, aby umožnil súbežné podávanie kortikosteroidov pred infúziou a po infúzii ONA. Živé vakcíny, ako napr. vakcína proti ovčím kiahňam, sa nemajú podávať pacientom užívajúcim dávku kortikosteroidov spôsobujúcu imunosupresiu [4].

Opatrovatelia pacientov majú byť informovaní o závažnom riziku poškodenia pečene a o potrebe pravidelného monitorovania funkcie pečene [38].

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

V dlhodobom sledovaní (LT-001, LT-002) preukázal ONA významné klinické prínosy v celkovom prežívaní, prežívaní bez potreby ventilácie a dosahovaní a udržiavaní dosiahnutých motorických mílnikov. S predĺženým sledovaním pacientov v LT-001 [redacted] potreba následnej liečby. Zatiaľ čo po sledovaní s cut-offom 11.6.2020 podstúpilo následnú liečbu 53,85 % pacientov [24], po sledovaní s cut-offom 23.5.2022 bolo na následnej liečbe NUS/RIS (v niektorých prípadoch NUS aj RIS) [redacted] % pacientov. [redacted] trend v potrebe následnej liečby [redacted] dlhodobú účinnosť ONA u pacientov so SMA typ 1. Dôvody začatia následnej liečby nie sú známe. Následnú liečbu po ukončení sledovania v štúdiách, v ktorých bol pacientom podaný ONA, alebo počas sledovania v dlhodobej observačnej štúdiu LT-002 ku 23.5.2022 podstúpilo [redacted] ([redacted] %) z celkovo [redacted] zapojených symptomatických pacientov [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].

Naivné porovnania ONA a BSC preukázali výrazné zlepšenie v ukazovateľoch prežívania bez potreby ventilácie, celkového prežívania a v dosahovaní motorických mílnikov u pacientov, ktorí dostali ONA.

ONA v porovnaní s NUS preukázal MAIC analýzou (Bischof a kol, 2021) štatisticky nesignifikantné zlepšenie v OS; HR pre OS 0,35 (0,09 - 1,32) a štatisticky signifikantný prínos v ukazovateli EFS; HR pre EFS 0,19 (0,07 - 0,54). Analýza dosahovania motorických mílnikov poukázala po 24-mesačnom sledovaní na priaznivé účinky ONA v porovnaní s NUS – výsledky ONA naznačujú vyššiu pravdepodobnosť samostatnej chôdze [RR 2,08 (0,06 - 76,33)] a štatisticky významne vyššiu pravdepodobnosť samostatného sedenia [RR 2,6 (1,05 - 6,49)] u pacientov liečených ONA.

Po Výzve na opravu č. 1 DR doplnil aktualizované nepriame porovnanie. ONA v porovnaní s NUS preukázal štatisticky významné zlepšenie v EFS a OS počas dosiahnutia 30 mesiacov veku pacienta; HR pre OS [redacted] a HR pre EFS [redacted]. Pravdepodobnosť schopnosti samostatne sedieť bola u pacientov, ktorí dostali ONA [redacted] ako u pacientov s NUS, zatiaľ čo pravdepodobnosť samostatnej chôdze [redacted] u oboch sledovaných skupín [redacted].

Pri STC porovnaní RIS vs. ONA v ukazovateli OS (do veku 14 mesiacov) bola liečba RIS favorizovaná oproti ONA, no bez štatistickej signifikancie; HR pre OS (RIS vs. ONA) 0,94 (0,033 - 4,064). Schopnosť samostatne sedieť $\geq$ 30 s dosiahlo 59 % pacientov liečených ONA vs. 52 % pacientov liečených RIS; OR (RIS vs. ONA) 0,75 (0,149 - 5,264) a kontrolovať držanie hlavy $\geq$ 3 s 86 % vs. 80 % pacientov; OR (RIS vs. ONA) 0,65 (0,067 - 5,375). V ostatných ukazovateľoch motorických mílnikov bola liečba RIS favorizovaná nad ONA, no štatisticky nevýznamne.

Po Výzve na opravu č. 1 DR doplnil nepriame porovnanie (MAIC analýzu), v ktorom bola hodnotená účinnosť ONA voči komparátoru RIS. [REDACTED]

[REDACTED] Riziko úmrtia bolo u pacientov, ktorým bol podaný ONA ([REDACTED] %) o [REDACTED] % ako u pacientov užívajúcich RIS ([REDACTED] %). Výsledok [REDACTED] štatisticky signifikantný. Štatisticky [REDACTED] prínos bol preukázaný aj v ukazovateli EFS, kedy bez udalosti prežilo viac pacientov, ktorým bol podaný ONA ([REDACTED] %) oproti pacientom na RIS ([REDACTED] %); HR pre EFS [REDACTED]. Schopnosť samostatného sedenia dosiahlo po 24-mesačnom sledovaní [REDACTED] % liečených ONA oproti [REDACTED] % pacientom dostávajúcim RIS; schopnosť samostatnej chôdze dosiahlo v štúdiu ONA [REDACTED] % pacientov. [REDACTED] pacientov užívajúcich RIS [REDACTED] po 24 mesiacoch od začiatku štúdie schopný samostatne chodiť.

Všetky výsledky sú spojené s veľmi veľkou neistotou. Neistota je natoľko veľká že sa nedá dlhodobý prínos liečby považovať za preukázaný.

Neistota pri dokazovaní klinického účinku ONA voči komparátorom pramení najmä z nízkeho počtu sledovaných pacientov, absencie dlhodobého sledovania a jednoramenného charakteru štúdií. V prípade nepriamych porovnaní Bischof a kol, 2021 (MAIC ONA vs. NUS) a STC analýzy (RIS vs. ONA) sú zdrojom bias navyše rozdielne časové intervaly sledovania v porovnávaných štúdiách a heterogenita porovnávaných populácií. Riziko bias by mohlo výrazne eliminovať využitie kontrolovaných klinických štúdií. Rozumieme, že pacientov s touto diagnózou nie je veľa a pri takejto diagnóze môže byť náročné využívať kontrolované klinické štúdie, no napriek tomu je to realizovateľné, nakoľko pre dokazovanie klinického účinku NUS zvolila spoločnosť Biogen zaslepenú, kontrolovanú klinickú štúdiu fázy III ENDEAR [30].

Aspoň jedna nežiaduca udalosť sa vyskytla u 99 % pacientov, ktorým bol podaný ONA. Z toho závažné, s liečbou súvisiace nežiaduce účinky ONA boli identifikované u 10,1 % pacientov (v START, STR1VE-US a STR1VE-EU). Zhoršenie výsledkov funkčného pečňového testu po podaní ONA bolo zaznamenané u 90 % pacientov. Komparatívne výsledky bezpečnosti ONA a RIS favorizujú ONA, no bez štatistickej signifikancie.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdie START, STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP

Nakoľko nie sú dostupné randomizované kontrolované klinické štúdie, ktoré by priamo porovnávali účinnosť ONA s dostupnou liečbou v predmetnej indikácii a zároveň sú dostupné iba jednoramenné klinické štúdie je odvodenie dlhodobého klinického prínosu spojené s veľkou neistotou. Povaha štúdií START, STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP však vo viacerých aspektoch generuje riziko bias:

- Kľúčovou limitáciou všetkých štúdií, v ktorých bol dokazovaný klinický účinok ONA, bola absencia súběžného kontrolného ramena, čo môže viesť k potenciálnemu nadhodnoteniu účinku liečby [39 (SMC, str. 8), 40 (ZIN, str. 16), 41 (NCPE, str. 5)]. Výsledky z ONA štúdií sú považované za klinicky významné, no absencia priamej kontrolnej skupiny bráni, presnej kvantifikácii terapeutického prínosu [42 (CADTH, str. 4)]. ERG (z angl. evidence review group) pracovná skupina v NICE a ZIN však súhlasí s tým, že by bolo neetické dokazovať účinnosť s ONA v placebom kontrolovanej štúdiu, najmä vzhľadom na prirodzený priebeh ochorenia a po prvotných výsledkoch dosiahnutých v štúdiu START [43 (NICE, str. 932), 40 (ZIN, str. 17)].
- Do štúdií bol zapojený limitovaný počet pacientov (viď kapitola 4.2.2), čo opäť vnáša neistotu do miery klinického prínosu ONA [43 NICE (str. 997), 39 SMC (str. 8)]. Napríklad, do štúdie STR1VE-AP sa zapojili len 2 pacienti. Na tak nízkom počte pacientov sa nedajú urobiť relevantné klinické závery. Obaja sa však zapojili do dlhodobého sledovania v LT-002 (spolu s ďalšími pacientmi, ktorí dostali ONA).
- V prípade vplyvu nezaslepenia NICE aj CADTH uvádza, že zaujatosť pri hodnotení dosiahnutia motorických mílnikov je minimalizovaná zaznamenávaním (video nahrávky) detí počas hodnotenia motorických zručností [43 (NICE, str. 932), 44 (CADTH, str. 12)]. Objektívne výsledky (EFS, OS) rovnako nie sú zafarbené bias [43 (CADTH, str. 12)].

- Limitáciou klinickej štúdie START je aj jej dvojkohortový charakter – časť pacientov dostala nižšiu a časť vyššiu (terapeutickú) dávku ONA.

Observačné štúdie LT-001, LT-002

Po skončení štúdií, v ktorých bol ONA podaný, boli pacienti (po informovanom súhlase zákonného zástupcu) zaradení do dlhodobého sledovania v observačných klinických štúdiách.

- Klinická štúdia LT-001 je predĺžením klinickej štúdie START. Limitáciou je veľmi nízky počet zapojených pacientov – z 15 pacientov zaradených do START pokračovalo v dlhodobom sledovaní len 13 pacientov [24].
- Všetci pacienti, ktorí dostali v START nižšiu dávku ONA a pokračovali v dlhodobom sledovaní v LT-001 (n = 3) a 4 pacienti, ktorí dostali v START terapeutickú dávku ONA a pokračovali v dlhodobom sledovaní v LT-001 (z celkovo 10 pacientov), začali užívať NUS, čo limituje priradenie dlhodobej účinnosti liečbe ONA [24].
- Do klinickej štúdie LT-002 majú byť zapojení pacienti, ktorí dostávali ONA v klinickej štúdií fázy 3 sponzorovanej firmou Novartis (viac v kapitole 4.2.2). Vzhľadom na to, že žiadne priebežné výsledky štúdie LT-002 nie sú zverejnené, nie je jasné, akým spôsobom budú výsledky reportované:
 - do observačnej štúdie môžu byť zaradení symptomatickí pacienti zo štúdií STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP aj presymptomatickí pacienti zo štúdie SPR1NT,
 - do observačnej štúdie môžu byť zaradení pacienti, ktorým bol ONA podaný intravenózne (STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP, SPR1NT) aj intratekálne (STRONG).

Heterogenita medzi pacientami vzhľadom na povahu ochorenia alebo podanie lieku môže, v prípade reportovania spojených výsledkov (napríklad prežívanie pacientov) skresliť účinok ONA v cieľových podskupinách.

- Časť pacientov začala po skončení klinických štúdií, v ktorých im bol podaný ONA alebo počas participácie v LT-002 užívať iné génové terapie [1 (Odpoveď na výzvu č. 1)]. Podanie následnej liečby môže skresliť pohľad na účinnosť ONA.

Nepriame porovnania

ONA vs. NUS

V súčasnosti nie sú dostupné žiadne komparatívne dáta priamo porovnávajúce účinnosť ONA a NUS. Nesystematickým prehľadom literatúry bola identifikovaná MAIC analýza autorského kolektívu okolo Matthiasa Bischofa [29]. Na limitácie tejto MAIC analýzy poukázali aj zahraničné HTA inštitúcie (CADTH, SMC, NCPE v rámci Beneluxa Initiative). DR v odpovedi na Výzvu č. 1 doplnil nepriame porovnanie ONA voči NUS. Limitácie tohto nepriameho porovnania sú spomenuté nižšie.

MAIC Bischof a kol, 2021

- Do porovnania bolo zahrnutých veľmi málo pacientov, ktorí dostali ONA (ešte viac redukovaný počet po MAIC) alebo NUS. Limitáciou je tiež nezaslepený, jednoramenný charakter štúdií [39 (SMC, str. 8), 41 (NCPE, str. 6), 44 (CADTH, str. 14)].
- Hodnotiace skupiny poukazujú na fakt, že v MAIC analýze neboli relevantne zohľadnené rozdiely medzi populáciami [39 (SMC, str. 8), 41 (NCPE, str. 6), 44 (CADTH, str. 14)]; populácia (pacienti, ktorí dostali ONA v START = terapeutická dávka a v STR1VE-US) bola upravená iba na základe CHOP INTEND skóre a potreby nutričnej podpory na začiatku štúdie, pretože úprava o iné faktory nebola štatisticky možná [29, 44 (CADTH, str. 14)].
- Niektoré klinické štúdie (STR1VE-EU, STR1VE-AP a výsledky z dlhodobých observačných štúdií LT-001 a LT-002) neboli do nepriameho porovnania zahrnuté, nakoľko v čase prípravy neboli ukončené (štúdie, v ktorých bol ONA podaný – STR1VE-EU a STR1VE-AP) resp. neboli dostupné priebežné výsledky z observačných analýz.
- Po zohľadnení vyššie uvedeného konštatujú, že tento prístup nie je vhodný pre rozhodovanie [44 (CADTH, str. 14)]. Napriek heterogenite výsledkov preukázal ONA väčší terapeutický prínos v ukazovateli EFS [39 (SMC, str. 8)]. Výsledky porovnania ONA vs. NUS sú však všeobecne spojené so značnou neistotou a pridaný benefit podania ONA symptomatickým pacientom so SMA 1. typu nemôže byť presne určený [39 (SMC, str. 8), 41 (NCPE, str. 6), 44 (CADTH, str. 14)].
- Sponzorom MAIC analýzy je firma Novartis, čo predstavuje konflikt záujmov.

MAIC ONA vs. NUS; Study Report (Novartis)

- Do nepriameho porovnania bolo zahrnutých veľmi málo pacientov, ktorí dostali ONA alebo NUS. Limitáciou je nezaslepený a nekontrolovaný charakter ONA štúdií.
- Aktualizované nepriame porovnanie bolo doplnené o dáta z klinickej štúdie STR1VE-EU a z dlhodobých observačných štúdií LT-001 a LT-002 (od symptomatických pacientov, ktorí dostali ONA intravenózne), čím sa predĺžilo sledovacie obdobie, ktoré však stále nie je dostatočné na identifikovanie dlhodobých prínosov.
- Vďaka vhodne vybraným kovariátom bolo možné porovnať populácie z klinických štúdií s nižšou mierou bias, avšak MAIC analýza nemôže prispôbiť populáciu v prípade chýbajúcich alebo nesledovaných patientskych charakteristík, čo môže zvýšiť riziko bias pri porovnatelnosti účinkov liečiv.
- Rozdiely v definíciách sledovaných ukazovateľov v klinických štúdiách nemôžu byť v MAIC analýze ošetrené. Podľa autorov sú však tieto definície klinicky porovnateľné.
- MAIC analýza neporovnáva intervencie z hľadiska bezpečnosti.
- Sponzorom MAIC analýzy je firma Novartis, čo predstavuje konflikt záujmov [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].

ONA vs. RIS

V súčasnosti nie sú dostupné žiadne publikované komparatívne dáta priamo porovnávajúce účinnosť ONA a RIS. Nesystematickým prehľadom literatúry bola identifikovaná STC analýza publikovaná v roku 2022, v ktorej autorský kolektív Ribero a kol porovnáva účinnosť RIS voči ONA [32]. Po výzve na opravu č. 1 DR doplnil nepriame porovnanie ONA vs. RIS. Interná validita oboch nepriamych porovnaní je zhodnotená v bodoch nižšie:

STC; Ribero a kol, 2022

- Do porovnania bola vybraná klinická štúdia STR1VE-US, napriek tomu, že v protokole bolo uvedené plánované porovnanie so štúdiou START – to autori zdôvodňujú väčším počtom pacientov a tým, že STR1VE-US je klinická štúdia fázy 3. Iné klinické štúdie s ONA do porovnania neboli zahrnuté.
- Ako kovariáty v STC modeli bol použitý priemerný vek a priemerné CHOP INTEND skóre pri vstupe do štúdie. Výber týchto dvoch kovariátov autori zdôvodňujú dostupnosťou údajov v klinických štúdiách a tým, že práve tieto patientske charakteristiky sú považované za prognostické faktory pri SMA 1. typu [32]. Toto tvrdenie je podložené štúdiou Baranello a kol publikovanej v roku 2021, kedy systematickým prehľadom literatúry autori ako najvýznamnejšie potenciálne faktory ovplyvňujúce účinok liečby identifikovali vek na začiatku liečby, trvanie ochorenia a v menšej miere aj počiatočné motorické zručnosti. Štúdia bola sponzorovaná firmou Roche, čo pre STC predstavuje konflikt záujmov [45]. Dôležitosť skorého začiatku liečby, ideálne ešte pred nástupom symptómov, pomenovali aj klinickí odborníci v NICE, SMC a CADTH [10 (NICE Guidance, stať 4.13), 39 (SMC, str. 14), 44 (CADTH, str. 27)]. Motorické zručnosti (merané napríklad pomocou CHOP INTEND skóre) korelujú so závažnosťou stavu pacienta a odpoveďou na liečbu [10 (NICE Guidance, stať 4.15)]. V štúdií FIREFISH bol priemerný vek na začiatku štúdie 163 dní, v STR1VE-US 114 dní. Priemerné CHOP INTEND skóre, ktoré na začiatku štúdie dosiahli pacienti vo FIREFISH bolo 22,47 oproti 32 v štúdii STR1VE-US.
- Výsledky motorického vývoja (CHOP INTEND a BSID-III skóre) boli hodnotené vo FIREFISH po 12 mesiacoch od začiatku štúdie, v STR1VE-US po dovŕšení 18. mesiaca života pacientov. Autori neboli schopní dáta tomuto rozdielu prispôbiť, pretože v čase analýzy neboli dostupné novšie dáta od pacientov liečených RIS.
- Dôkazy nepriameho porovnania nie sú podľa autorov dostatočné na vyvodenie konkrétnych záverov.
- Sponzorom STC analýzy je firma Roche (výrobca RIS), čo predstavuje konflikt záujmov.

MAIC ONA vs. RIS; Study Report (Novartis)

- Do nepriameho porovnania bolo zahrnutých veľmi málo pacientov, ktorí dostali ONA alebo RIS. Limitáciou je nezaslepený a nekontrolovaný charakter štúdií.
- Vďaka vhodne vybraným kovariátom bolo možné porovnať populácie z klinických štúdií s nižšou mierou bias, avšak MAIC analýza nemôže prispôbiť populáciu v prípade chýbajúcich alebo nesledovaných patientskych charakteristík, čo môže zvýšiť riziko bias pri porovnatelnosti účinkov liečiv.
- Rozdiely v definíciách sledovaných ukazovateľov v klinických štúdiách nemôžu byť v MAIC analýze ošetrené. Podľa autorov sú však tieto definície klinicky porovnateľné.
- MAIC analýza neporovnáva intervencie z hľadiska bezpečnosti.
- Sponzorom MAIC analýzy je firma Novartis, čo predstavuje konflikt záujmov [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].

Externá validita

Klinická štúdie START, STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP

Externú validitu štúdií považujeme, rovnako ako NICE [10 (NICE Guidance, stať 4.15)], za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Limitácie identifikované NICE v spolupráci s klinickými odborníkmi sú uvedené nižšie [10 (NICE Guidance, state 4.15, 4.17)]:

- Do klinickej štúdie STR1VE-US neboli zaradení pacienti, ktorí vyžadovali nutričnú alebo ventilačnú podporu [23], čo nemusí plne zodpovedať reálnej klinickej praxi [10 (NICE Guidance, stať 4.15), 44 (CADTH, str. 15)]; v štúdiách START a STR1VE-EU toto exklúzne kritérium nebolo [22, 26] resp. v STR1VE-AP nebolo uvedené [19].
- NICE považuje výsledky získané od pacientov v predmetných štúdiách za zovšeobecniteľné pre všetkých pacientov so SMA do 3 kópií *SMN2*, napriek tomu, že v štúdiách participovali výlučne pacienti s 2 kópiami *SMN2* génu [22, 23, 26] (pacienti so SMA 1. typu môžu mať 1 – 3 kópie *SMN2*, najčastejšie 2 kópie). Do štúdie STR1VE-AP mohli byť zaradení pacienti s 1 alebo 2 kópiami *SMN2* [19]. Klinickí experti uviedli, že pacienti s 1 kópiou *SMN2* môžu z liečby profitovať pri včasnej diagnostike a liečbe; pri pacientoch s 3 kópiami *SMN2* očakávajú ešte väčšie zdravotné prínosy ako u pacientov v ONA štúdiách.
- Kľúčovou limitáciou štúdií je ohraničenie veku pacientov pre podanie ONA do 6 mesiacov, výsledky preto nesumariujú celú patientsku populáciu so SMA 1. typu v klinickej praxi. Klinickí odborníci sú názoru, že niektorí pacienti vo veku 7 – 12 mesiacov môžu dosiahnuť podobnú účinnosť liečby ako mladší pacienti (do 6 mesiacov).
- V SPC sa uvádza dávkovacia schéma ONA až do 21,0 kg, no u pacientov vo veku 2 rokov a starších alebo s telesnou hmotnosťou vyššou ako 13,5 kg nebola bezpečnosť a účinnosť ONA stanovená [4].
- Zo 16 pacientov posudzovaných pred začiatkom štúdie START bol 1 vylúčený kvôli pretrvávajúcim zvýšeným hodnotám protilátok proti AAV9. Z 15 pacientov boli 3 zaradení do kohorty 1 (nízka dávka ONA) a 12 do kohorty 2 (terapeutická dávka ONA) [22].
- Pred začiatkom štúdie STR1VE-US bolo posúdených 26 pacientov, z ktorých ONA dostalo 22 pacientov a z toho 19 dokončilo štúdiu (1 pacient kvôli nežiaducim účinkom, 1 zomrel a zákonný zástupca jedného pacienta stiahol informovaný súhlas s participáciou v štúdiu) [23].
- Pred začiatkom štúdie STR1VE-EU bolo posúdených 40 pacientov, z ktorých ONA dostalo 33 pacientov a z toho 32 dokončilo štúdiu (1 pacient zomrel; 1 pacient bol vyradený z ITT populácie, pretože dostal ONA vo veku 181. dní, avšak štúdiu dokončil) [26].
- Pred začiatkom štúdie STR1VE-AP bolo posúdených 5 pacientov, z ktorých 2 dostali ONA. Obaja štúdiu dokončili [46].

Observačné štúdie LT-001, LT-002

- Časť pacientov zapojených do štúdie LT-001 začala užívať NUS [24]. Klinickí odborníci participujúci na hodnotení v Anglicku uviedli, že liečba NUS po podaní ONA bola pacientom v LT-001 povolená kvôli tomu, že sa jedná o americkú štúdiu. Ďalej predpokladajú, že v klinickej praxi by NUS nebol pacientom podávaný po tom, ako dostali ONA, pretože nie sú dostupné dôkazy o účinku tejto liečebnej kombinácie a pretože mechanizmus účinku týchto liečiv sa značne prekrýva [10 (NICE Guidance, stať 4.27)]. Rovnako, klinickí experti v CADTH predpokladajú, že po podaní ONA už nebude potrebná ďalšia liečba SMA (napr. NUS) [42 (CADTH, str. 4)]. V súčasnosti prebieha nábor pacientov do klinickej štúdie RESPOND, v ktorej sa má stanoviť klinická účinnosť kombinácie ONA a NUS s predpokladaným ukončením v roku 2024 [47]. V indikačnom obmedzení DR navrhuje, aby po liečbe ONA nebola hrazená ďalšia liečba ovplyvňujúca produkciu SMN proteínu na genetickej úrovni (lieky Spinraza a Evrysdi) [1]. Máme za to, že takéto indikačné obmedzenie je neštandardné, no po konzultácii hlavný odborník pre detskú neurológiu a špecialisti z neurologických centier v Bratislave, Banskej Bystrici a Košiciach potvrdili, že neodporúčajú následnú liečbu liekmi zvyšujúcimi hladiny SMN proteínu, dokým nie je objasnená bezpečnosť tohto postupu.
- Do štúdie LT-002 boli okrem symptomatických pacientov, ktorým bol ONA podaný intravenóznou infúziou zaradení aj pacienti, ktorí ONA dostali intratekálne a presymptomatickí pacienti. Tieto dve skupiny pacientov nespĺňajú indikačné obmedzenie v predmetnom hodnotení (presymptomatickí pacienti sú predmetom hodnotenia 29B).

Nepriame porovnania

ONA vs. NUS

MAIC; Bischof a kol, 2021

- Do MAIC analýzy nebola zahrnutá klinická štúdia STRIVE-EU s odôvodnením, že počas prípravy nepriameho porovnania ešte neboli dostupné výsledky. Populácia ONA v štúdiách preto zahŕňa iba pacientov z USA (STRIVE-US, START) do veku 6 mesiacov.
- Do nepriameho porovnania boli zahrnutí iba pacienti zo SHINE, ktorí prvýkrát dostali NUS v klinickej štúdii ENDEAR [29]. Klinická štúdia SHINE je pokračujúcou štúdiou štúdie ENDEAR a ďalších štúdií, v ktorých bol podávaný NUS [31]. Do klinickej štúdie ENDEAR boli zaradení pacienti maximálne do veku 210 dní. Podľa navrhovaného indikačného obmedzenia môžu ONA dostať len pacienti s hmotnosťou do 13,5 kg (bez obmedzenia veku) [1], čo môže predstavovať problém pri garantovaní klinického prínosu, pretože u pacientov starších ako 2 roky (ktorí by aj mohli mať telesnú hmotnosť nižšiu ako 13,5 kg) nebola bezpečnosť a účinnosť ONA stanovená. Rovnako ani u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 13,5 kg [4].
- Štúdia ENDEAR je globálnou multicentrickou štúdiou. Boli v nej zapojení pacienti z Ameriky, Európy (žiadny zo Slovenska alebo Českej republiky), Austrálie a Ázie [48].
- MAIC analýza neporovnáva intervencie z hľadiska bezpečnosti.
- Predpokladáme, že množstvo komplikácií spojených s podaním lieku bude v prípade ONA nižšie, nakoľko sa jedná o jednorázovú infúziu. NUS sa musí podávať opakovaním intratekálnou injekciou, čo zvyšuje riziko komplikácií a nežiaducich udalostí.

MAIC ONA vs. NUS; Study Report (Novartis)

Oproti externej validite MAIC analýzy Bischof a kol sa externá validita tohto porovnania nezhoduje len v bode nižšie:

- V aktualizovanej MAIC analýze dodanej DR v rámci odpovede na Výzvu na opravu č. 1 bola zahrnutá aj klinická štúdia STRIVE-EU. Napriek tomu cieľová populácia v štúdiách plne nezodpovedá pacientom v klinickej praxi na Slovensku, vzhľadom na fakt, že do MAIC nebol zaradený žiadny pacient zo Slovenska alebo Česka [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].

RIS vs. ONA

STC; Ribero a kol, 2022

- Štúdia FIREFISH bola globálnou štúdiou, do ktorej mohli byť zaradení pacienti s geneticky potvrdeným SMA 1. typu s 2 kópiami *SMN2* génu vo veku od 1 do 7 mesiacov [49]. Priemerný vek pacientov na začiatku štúdie bol v oboch štúdiách v nepriamom porovnaní nižší ako 6 mesiacov [32].
- Ani jedna zo štúdií v plnej miere nereflektuje cieľovú populáciu v predmetnej indikácii vzhľadom na vekové kritérium. Podľa navrhovaného indikačného obmedzenia môžu ONA dostať len pacienti s hmotnosťou do 13,5 kg (bez obmedzenia veku) [1], čo môže predstavovať problém pri garantovaní klinického prínosu, pretože u pacientov starších ako 2 roky (ktorí by aj mohli mať telesnú hmotnosť nižšiu ako 13,5 kg) nebola bezpečnosť a účinnosť ONA stanovená. Rovnako ani u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 13,5 kg [4].
- STC analýza porovnáva pacientov, ktorí dostali ONA výlučne v USA (STRIVE-US), do FIREFISH bolo zapojení aj pacienti z Európy, no žiadny zo Slovenska alebo Českej republiky [33].
- Populácia vo FIREFISH môže viac reflektovať klinickú prax vzhľadom na potrebu nutričnej alebo ventilačnej podpory (inklúznym kritériom dokonca bolo zváženie a aplikácia nutričnej a neinvazívnej ventilačnej podpory počas participácie v štúdií [33 (protokol)]). Pacienti zapojení do STRIVE-US nepotrebovali nutričnú ani ventilačnú podporu, čo značí, že mali miernejšie ochorenie [10 (NICE Guidance, stať 4.15)]. Nutričná podpora ani neinvazívna podpora dýchania (v stanovenom trvaní) nie je podľa navrhovaného indikačného obmedzenia vylučujúcim kritériom pre liečbu ONA [1]. Podľa SPC je prínos liečby významne znížený u pacientov s pokročilou SMA (respiračným zlyhaním, permanentná ventilácia, strata schopnosti prehĺtať) [4].

MAIC ONA vs. RIS; Study Report (Novartis) [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]

- MAIC analýza zahŕňa okrem pacientov liečených ONA v USA aj európskych pacientov. V štúdii FIREFISH sú zahrnutí pacienti z Európy, no ani jeden nepochádza zo Slovenska alebo ČR [33].
- Pridaním pacientov zo STRIVE-EU a START sa populácia viac podobá cieľovej populácii v štúdii FIREFISH aj v klinickej praxi vzhľadom na potrebu nutričnej a ventilačnej podpory, nakoľko v štúdii STRIVE-US nebol zaradený ani jeden takýto pacient. V reálnej klinickej praxi môžeme očakávať aj takýchto pacientov (tzn.

pacientov v mierne horšom stave), nakoľko nutričná podpora ani neinvazívna pľúcna podpora nie je v navrhovanom indikačnom obmedzení vylučujúcim kritériom [1].

- Štúdia FIRERISH bola globálnou štúdiou, do ktorej mohli byť zaradení pacienti s geneticky potvrdeným SMA 1. typu s 2 kópiami *SMN2* génu vo veku od 1 do 7 mesiacov [49]. Priemerný vek pacientov na začiatku štúdie bol v oboch štúdiách v nepriamom porovnaní nižší ako 6 mesiacov [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].
- Ani jedna zo štúdií v plnej miere nereflektuje cieľovú populáciu v predmetnej indikácii vzhľadom na vekové kritérium. Podľa navrhovaného indikačného obmedzenia môžu ONA dostať len pacienti s hmotnosťou do 13,5 kg (bez obmedzenia veku) [1], čo môže predstavovať problém pri garantovaní klinického prínosu, pretože u pacientov starších ako 2 roky (ktorí by aj mohli mať telesnú hmotnosť nižšiu ako 13,5 kg) nebola bezpečnosť a účinnosť ONA stanovená. Rovnako ani u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 13,5 kg [4].

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Predpokladané ukončenie dlhodobých observačných klinických štúdií LT-001 a LT-002 je naplánované na rok 2033 resp. 2035. Na základe týchto výsledkov bude možné hodnotenie dlhodobého účinku a bezpečnosti podania ONA.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Klinické štúdie pre liek Zolgensma sú jednoramennými štúdiami. Nedostupnosť RCT fázy 3 vytvára značnú mieru neistoty klinického prínosu voči štandardnej terapii z dôvodu nutnosti využitia nepriameho porovnania, čo generuje riziko bias.

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO:

- Odstránenie najlepšej podpornej liečby (BSC) ako komparátora.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

V NIHO nastavení onasemnogén abeparvovek pri požadovanej výške úhrady ■■■ € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. ONA dosahuje ICUR voči NUS v pôvodnom nastavení modelu od DR vo výške ■■■ €/QALY a voči RIS ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota je 181,1-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. Podľa NIHO ONA dosahuje ICUR voči NUS ■■■ €/QALY a voči RIS **184,6-tisíc €/QALY**, teda ONA nie je nákladovo efektívny. ONA dosahuje v NIHO nastavení klinický prínos voči liečivám NUS +■■■ QALY a RIS +■■■ QALY. Aby ONA bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. úhrada za liek Zolgensma môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ %¹⁰ z navrhovanej oficiálnej úhrady v ZKL 2 199 408 € (■■■ % zľavu z požadovanej úhrady ■■■ €).

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná extrémne vysoká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. Extrémne vysoká neistota vyplýva z viacerých dôvodov, najmä z dôvodu nezpracovania nepriamych porovnaní do modelu a z použitia predpokladu, že zdravotné mílniky dosiahnuté pomocou ONA ostanú celoživotne zachované bez potreby následnej liečby. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. Odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Zolgensma na úrovni ■■■ €.

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

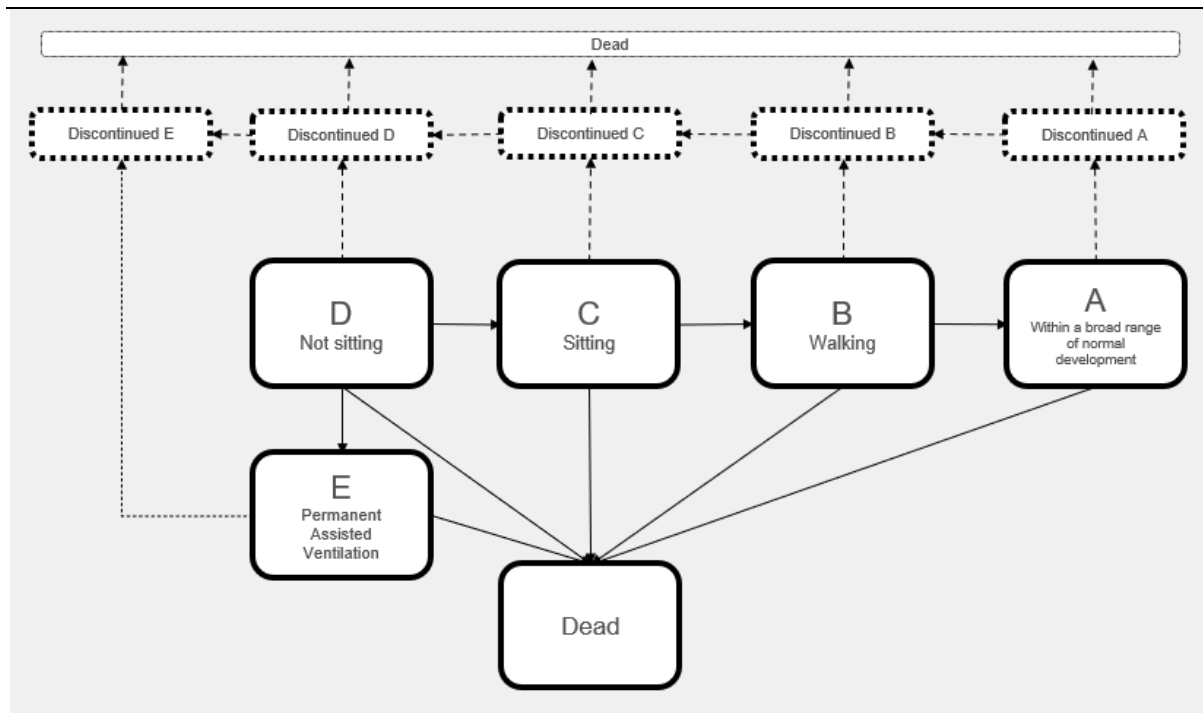
DR predložil ekonomický model typu Markovov model. Model má 6 stavov podľa motorických mílnikov. V stave A sú pacienti v súlade so širšou škálou normálneho vývoju dieťa; v stave B pacienti schopní samostatnej chôdze; v stave C pacienti schopní samostatného sedu; v stave D pacienti neschopní vlastného sedu; v stave E pacienti odkázaní na permanentnú ventilačnú podporu; stav F je absorpčný stav – úmrtia. Dĺžka prvých 6 cyklov je pol roka a od siedmeho cyklu je dĺžka cyklu jeden rok.

Všetci pacienti začínajú v stave D. Prvých 8 cyklov dosahujú pacienti jednotlivé mílniky a prechádzajú do príslušných stavov C a B. Pri ONA DR predpokladal, že dosiahnuté mílniky v stavoch B a C ostanú zachované do smrti. Pri komparátoroch DR predpokladal, že mílniky ostanú zachované, kým pacient zotrúva na liečbe. V prípade prerušenia liečby NUS alebo RIS ochorenie progreduje a pacienti prechádzajú postupne do horších stavov. Prechod do stavu E je možný len zo stavu D. V modeli sa predpokladá, že žiaden pacient nedosiahne stav A.

¹⁰ V prípade sily lieku Zolgensma 1x5,5 ml+8x8,3 ml ide o zľavu ■■■ % z navrhovanej oficiálnej úhrady v ZKL 2 258 680 €.

Presuny medzi stavmi sú dané EFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z príslušných štúdií, ich prehľad viď Tabuľka 17. DR využíva naivné nepriame porovnanie ONA s NUS a RIS.

Obrázok 4: Schéma modelu



Zdroj: [1]

Tabuľka 17: Prehľad zdrojov pre jednotlivé stavy

Stavy	Zdroj	Poznámka
Stav E	Gregoretti, 2013	[50]
Stav D - ONA	START + STR1VE-US + STR1VE-EU	[51, 52, 53, 54, 55, 56]
Stav D - NUS	ENDEAR + SHINE	[57, 58, 59, 60]
Stav D - RIS	Kohorta s vyššou dávkou FIREFISH part 1 + FIREFISH part 2	[61]
Stav D - BSC	Kolb, 2017	[62]
Stav C	Zerres, 1997	[63]
Stav B	všeobecná mortalita	

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený model **akceptujeme s výhradami**, ktoré budú detailnejšie ešte diskutované v nasledujúcich častiach hodnotenia. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Model obsahuje všetky relevantné komparátory.
- DR využíva zastaralé dáta v štúdie FIREFISH part 2, konkrétne jednoročné dáta, aj keď sú dostupné dvojročné dáta, čo vnáša veľkú neistotu do modelu, keďže porovnanie ONA s RIS vychádza z neaktuálnych dát.
- DR v popise modelu v žiadosti spomína, že model využíva pre ONA štúdie START a STR1VE-US, nespomína zahrnutie štúdie STR1VE-EU. Avšak v modeli je do dát zahrnutá aj štúdia STR1VE-EU a prezentované výsledky v žiadosti súhlasia s týmto nastavením. Zahrnutie štúdie STR1VE-EU **akceptujeme**, lebo v modeli sú pri tomto nastavení zahrnuté novšie dáta a výsledky vychádzajú z väčšieho počtu pacientov. Avšak DR chybné popísal model vo svojej žiadosti.
- V klinických štúdiách boli len pacienti s dvoma kópiami SMN2 a teda model nezahŕňa pacientov s iným počtom kópií, ktorí sa môžu vyskytnúť v prípade SMA typu 1, hoci DR požaduje úhradu aj u týchto

pacientov. DR nepreukázal klinický prínos a nákladovú efektívnosť u týchto pacientov. Ostáva preto veľmi neisté, či závery o pacientoch s 2 kópiami *SMN2* je možné aplikovať aj pre pacientov s iným počtom kópií.

V hodnoteniach zahraničných HTA agentúr (NICE, CADTH, SMC, iniciatíva BENELUXA) sme neidentifikovali odporúčanie vylúčiť z úhrady túto skupinu pacientov. Napriek tomu považujeme klinickú a nákladovú efektívnosť za nejasnú.

- Typ modelu v zahraničí: NICE pri hodnotení lieku Zolgensma mal k dispozícii model nákladovej efektívnosti v predmetnej indikácii. Typ, štruktúra a nastavenie modelu sú takmer zhodné s nastaveniami predloženými v SR. Najväčšie rozdiely pozostávajú zo starších dát (v NICE nebola zahrnutá štúdia STR1VE-EU v modeli) a iných komparátorov (porovnávali voči BSC, zatiaľ čo na Slovensku voči NUS a RIS). Viaceré predpoklady použité pre modelovanie nákladovej efektívnosti ONA v NICE sú prenositeľné na predmetné hodnotenie v SR, preto sa v niektorých nasledujúcich častiach odvolávame na NICE hodnotenie. V jednom bode farmakoekonomického hodnotenia sa opierame aj o hodnotenie v CADTH, kde tiež mali veľmi podobný typ, štruktúru a nastavenie modelu. V CADTH ako komparátorov mali NUS a BSC.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za počiatočný vek model predpokladá 0 rokov (pacienti v štúdiách mali 0-6 mesiacov). Zvolený bol celoživotný časový horizont do veku 100 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model pracuje s 44,1% podielom mužov v prípade výpočtu utilít v stave B a A a podielom 49,4% v prípade výpočtu všeobecnej mortality zo slovenských úmrtnostných tabuliek. Úmrtnosť v stavoch E, D a C nie je limitovaná všeobecnou mortalitou. Dĺžka cyklov prvých 6 cyklov je pol roka a od siedmeho cyklu jeden rok.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V modeli nie je možnosť zvoliť si priemerný vek vstupu pacientov do modelu. Keďže všetci pacienti v štúdiách mali vek do 6 mesiacov, **akceptujeme** nastavenie na 0 rokov s neistotou. Neistota vyplýva z SPC, kde je veková limitácia pacientov 24 mesiacov, ale v štúdiách pacienti nemali viac ako 6 mesiacov. Teda v praxi by mohol byť priemerný vek vyšší, ako je uvedený v modeli. Na základe povahy ochorenia a mechanizmu účinku liečiva je predpoklad, že ONA dosahuje najvyšší účinok pri podaní v čo najskoršom možnom veku. Nákladová efektívnosť pri podaní vo veku nad 6 mesiacov nebola hodnotená. Požadujeme preto pozmeniť indikačné obmedzenie tak, aby obsahovalo maximálny vek pacienta 6 mesiacov. Navrhované zúženie indikačného obmedzenia je v súlade so zahraničnými odporúčaniami anglického a kanadského inštitútu pre hodnotenie zdravotníckych technológií.
- Nastavenie celoživotného horizontu na 100 rokov **akceptujeme**. Ide o štandardné nastavenie prežívania, pokiaľ nie je preukázané, že pacienti umierajú oveľa skôr.
- Použitá diskontácia vo výške 5 % je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- DR nevyužíva jednotný podiel mužov a žien naprieč celým modelom a zároveň nejde o správny pomer v ani jednej situácii.
 - Podiel mužov 44,1% vychádza z kombinácie pacientov zo štúdií START a STR1VE-US a teda nezahŕňa štúdiu STR1VE-EU. Pri použití všetkých troch štúdií by bol pomer mužských pacientov 43,3%.
 - Pri výpočte všeobecnej mortality DR uvažuje podiel 49,4% mužov, avšak z aktuálnych dát vyplýva podiel 48,8% mužov [64].

Pre zjednotenie sme použili podiel mužov a žien na Slovensku, teda podiel 48,8% mužov. Táto úprava znížila ICUR o 10€/QALY voči NUS a o 49€/QALY voči RIS.

- Dĺžku cyklov akceptujeme. Kratšiu dĺžku prvých šiestich cyklov považujeme za vhodnú na to, aby boli adekvátne zachytené výsledky štúdií.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR pre jednotlivé stavy vychádza zo štúdií spomínaných vyššie, vid' Tabuľka 17. Štúdia START sledovala pacientov 24 mesiacov od podania ONA. Štúdie STR1VE-US a STR1VE-EU sledovali pacientov do veku pacienta 18 mesiacov. Krátkodobý prínos v OS a EFS je prebraný priamo zo štúdií, z KM dát. Dlhodobý prínos je modelovaný na základe extrapolácie KM dát príslušných štúdií, vid' Tabuľka 17. Podrobnejšie je prínos spracovaný v nasledujúcej Kapitole 5.2.4. DR neuvažoval nežiadúce účinky.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme, avšak s veľkými výhradami a neistotou**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

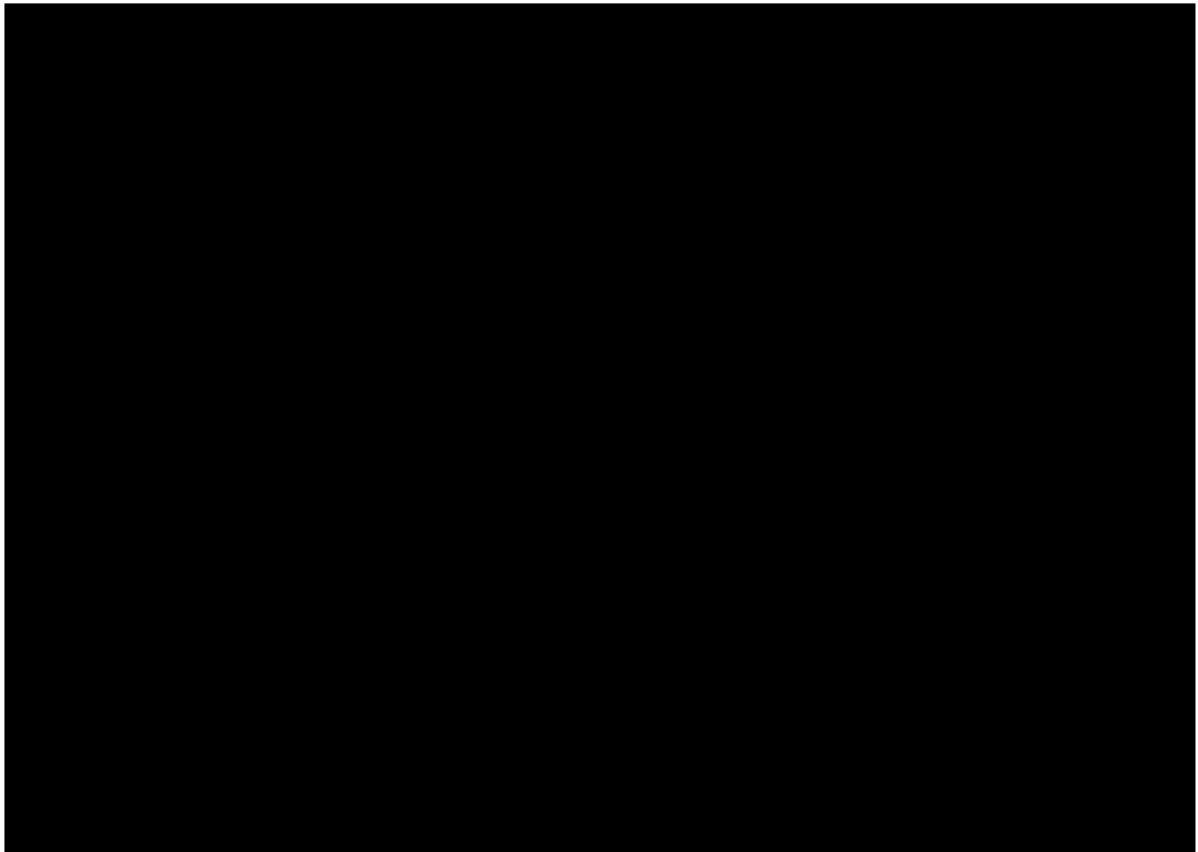
- DR uplatňuje naivné porovnanie, je preto prítomné veľké riziko skreslenia výsledkov kvôli novej heterogenite porovnávaných populácií. DR v rámci odpovede na výzvu č. 1 uviedol, že je možné nastaviť nepriame porovnanie ONA voči NUS v modeli. Avšak toto nepriame porovnanie nezahŕňa výsledky štúdie STRIVE-EU. Taktiež v modeli nie je zahrnuté nepriame porovnanie voči RIS. DR dodal dokumentáciu ohľadom nepriameho porovnania ONA s RIS, z ktorej vyplýva, že [65]. Zároveň pripomíname, že v modeli nie sú najnovšie údaje pre RIS zo štúdie FIREFISH part 2, v ktorej viacero pacientov dosiahlo stav C oproti dátam uvedeným v predložennom modeli. Pri testovaní modelu s aktuálnejšími výsledkami zo štúdie FIREFISH part 2 by sa ICUR výrazne znížil oproti RIS (z dôvodu povahy opakovanej a dlhodobej úhrady RIS, zatiaľ čo ONA má jednorazovú úhradu). **akceptujeme** naivné porovnanie s extrémne vysokou neistotou.
- V modeli nie sú zahrnuté nežiadúce účinky, čo pridáva neistotu. DR nezahrnul v modeli nežiadúce účinky z dôvodu, že vzhľadom na charakter SMA je náročné rozlíšiť medzi nežiadúcimi účinkami spojených s chorobou a nežiadúcimi účinkami spojených s liečbou. NICE akceptoval toto nastavenie [10, str. 1019-1020]. Zo štúdií vyplýva, že boli pozorované aj závažné nežiadúce účinky. Navyše, vo februári 2023 Novartis informoval ŠÚKL, že došlo k 3 úmrtiam z dôvodu zlyhania pečene u pacientov, ktorým bol podaný ONA [66], tieto riziká nie sú zahrnuté v modeli. Nastavenie **akceptujeme**, avšak s neistotou.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

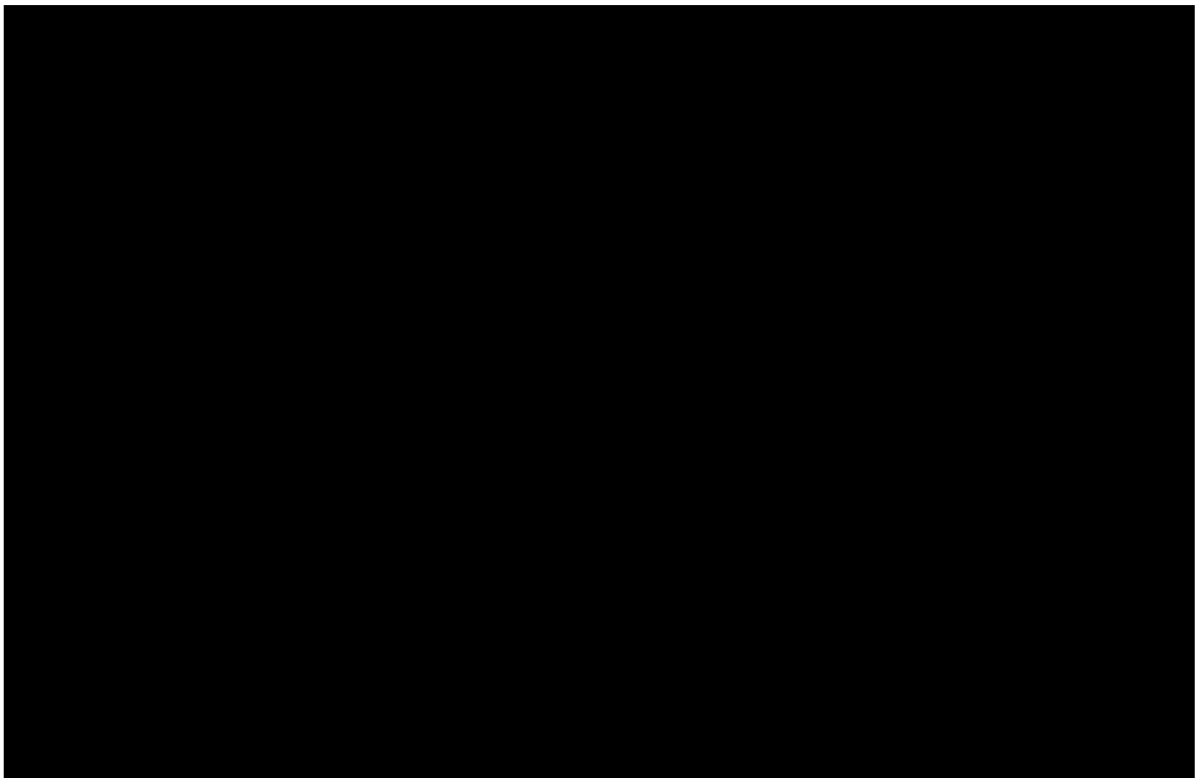
Celkové prežívanie je modelované pre každý stav samostatne a preto je to rozpracované v nasledujúcich podkapitolách podľa príslušných stavov. Tu prinášame grafický prehľad celkového prežívania naprieč všetkými stavmi (počítané ako $1 - \text{počet pacientov v stave F}$). Prvé prudké prepady nadol (okolo piateho roku pacienta) sú spôsobené najmä limitáciou prežívania v stave D a druhé prudké prepady okolo veku pacienta 16 rokov sú spôsobené limitáciou prežívania v stave E. Bližšie informácie je možné nájsť v nasledujúcich podkapitolách.

Obrázok 5: Pravdepodobnosť celkového prežívania naprieč všetkými stavmi v nastavení podľa DR



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FE modelu

Obrázok 6: Pravdepodobnosť celkového prežívania naprieč všetkými stavmi v nastavení podľa NIHO



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FE modelu

Stav F

Stav F je absorpčný stav. Do tohto stavu je možné dostať sa z ktoréhokoľvek iného stavu v modeli a predstavuje smrť pacienta.

Stav E

V stave E pacient je na permanentnej ventilačnej podpore. Do stave je možné dostať sa len zo stavu D. Celkové prežívanie vychádza z Gregoretti, 2013 [50]. Ide o taliansku štúdiu, kde sa pozorovalo prežívanie SMA typu 1 pacientov s tracheostómiou alebo s neinvazívnou pľúcnou ventiláciou (NIV). Tieto dve ramená boli modelované samostatne a následne vážené spriemerované podľa zastúpenia jednotlivých ramien v štúdiu (57,5% tracheostómia, 42,5% NIV) do výslednej OS krivky. Rameno tracheostómie bolo modelované pomocou lognormálnej funkcie a rameno NIV podľa exponenciálnej. Maximálne prežívanie bolo nastavené na 16 rokov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

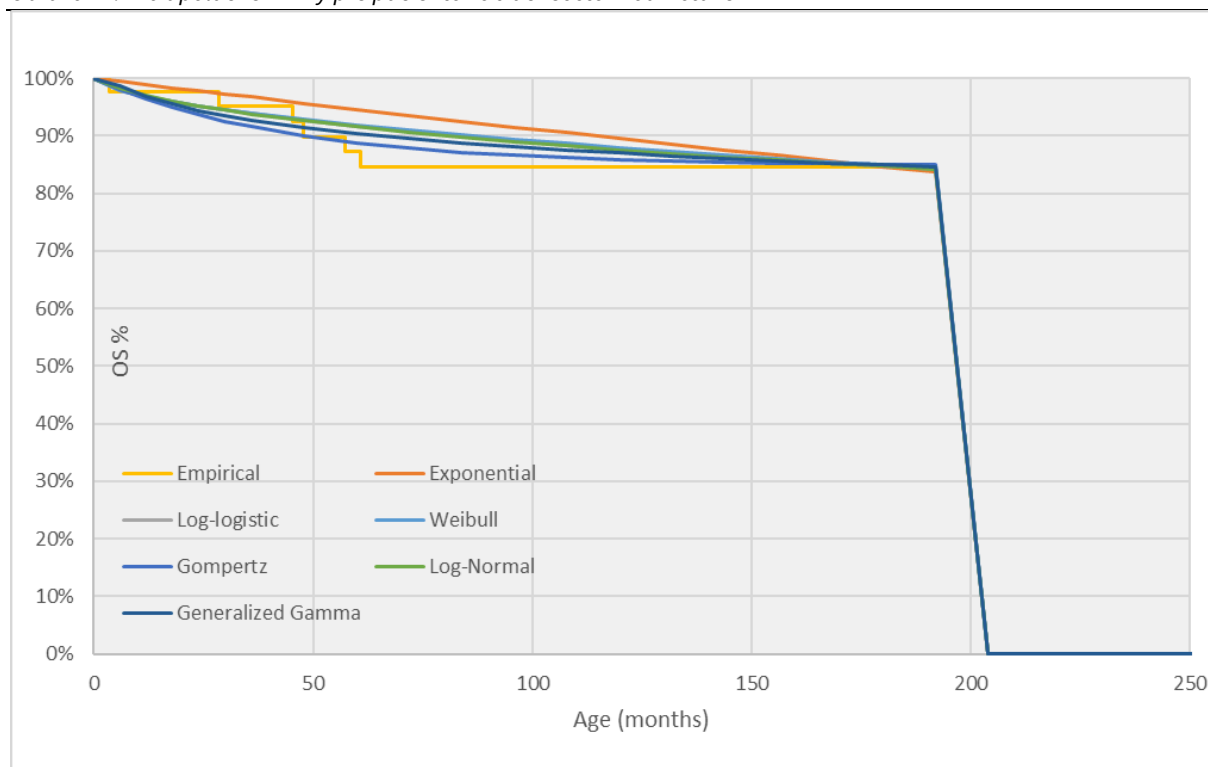
- Pomer zastúpenia tracheostómie a NIV akceptujeme. VNICE akceptovali len NIV, neuvažovali tracheostómiu na základe svojich odborníkov. Na Slovensku odborník nespomenul, že by bola preferovaná len jedna možnosť liečby, avšak neuviedol ich pomer zastúpenia v slovenskej praxi. Keďže sa na Slovensku využíva aj tracheostómia, akceptujeme nastavenie DR.
- Akceptujeme modelovanie OS pomocou lognormálnej funkcie v ramene tracheostómie. Z hľadiska AIC a BIC vychádza Gompertzova funkcia najlepšie, avšak jej shape parameter vychádza negatívny, čo znamená, že pacienti by žili s nejakou pravdepodobnosťou večne. Keďže by šlo o nereálne projektovanie prežitia, bolo zvolená z hľadiska AIC druhá najlepšia možnosť a z hľadiska BIC tretia najlepšia možnosť lognormálna funkcia.
- Akceptujeme modelovanie OS pomocou exponenciálnej funkcie v ramene NIV. Z hľadiska AIC vychádza najlepšie lognormálna funkcia a z hľadiska BIC exponenciálna. Keďže exponenciálna funkcia lepšie modeluje dlhodobý prínos a zároveň je aj druhá najlepšia voľba z hľadiska AIC, bola zvolená táto funkcia.

Tabuľka 18: Prehľad AIC a BIC hodnôt v ramene tracheostómie a NIV v stave E

Curve	Tracheostómia		NIV	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential				
Weibull				
Log-Normal				
Log-Logistic				
G.Gamma				
Gompertz				

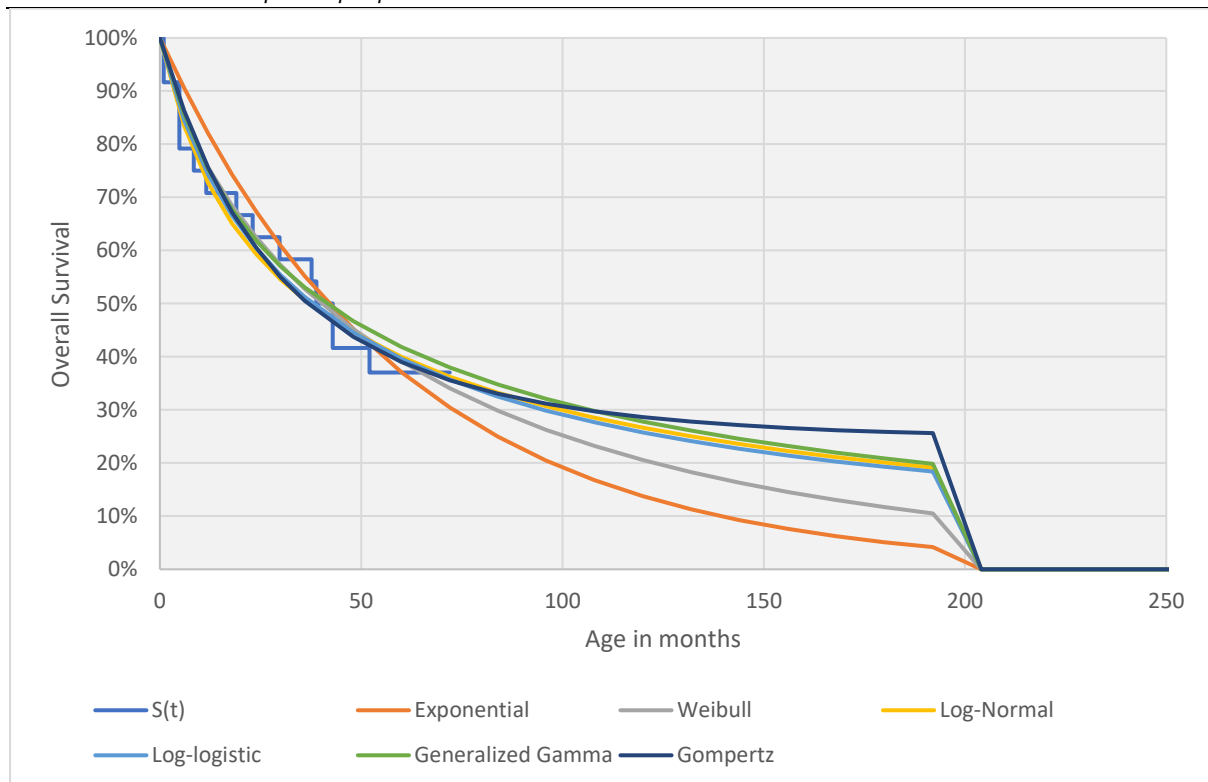
Zdroj: FE model

Obrázok 7: Extrapoláčné krivky pre pacientov s tracheostómiou v stave E



Zdroj: FE model

Obrázok 8: Prehľad extrapolácií pre pacientov s NIV v stave E



Zdroj: FE model

Stav D

Stav D je počiatočný stav pre všetkých pacientov, pacienti začínajú ako nesediaci bez pľúcnej ventilačnej podpory. DR využíva na projektovanie OS prvých pár cyklov KM dáta, na ktoré je následne napojená extrapolácia KM dát zo štúdie NeuroNEXT (Kolb, 2017 [62]). KM dáta pre ONA sa využívajú prvých 6 cyklov (36 mesiacov), pre RIS prvých 5 cyklov (30 mesiacov) a pre NUS prvých 8 cyklov (60 mesiacov). Zo štúdie NeuroNEXT bolo modelované prežitie v prípade BSC. BSC nie je braná ako komparátor, avšak prežívanie pacienta po skončení KM dát v príslušných liečbach (ONA, NUS a RIS) je modelované podľa prežívania v BSC. Na extrapoláciu bola využitá Weibullova funkcia. Jednotlivé KM dáta boli prevzaté z príslušných štúdií, viď Tabuľka 17. Maximálne prežitie v stave D bolo nastavené na 4 roky po posledných KM dátach.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

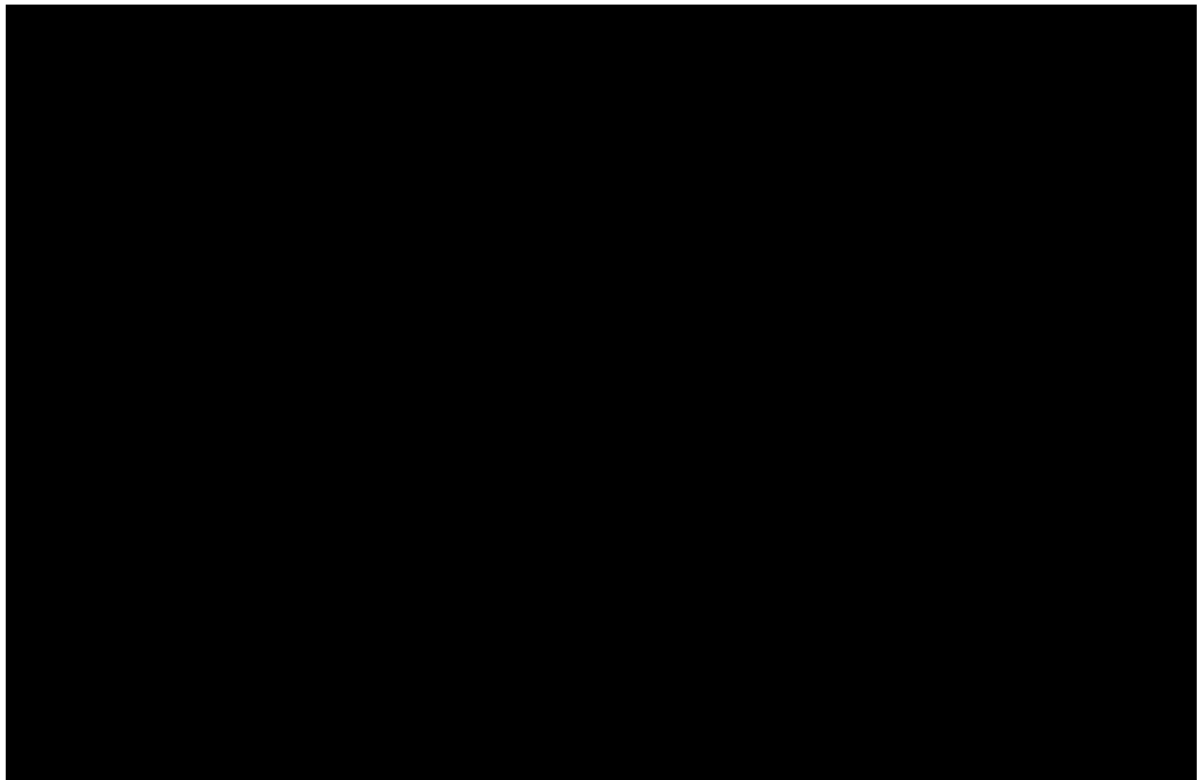
- Nastavenie Weibullovej funkcie pre prežívanie v BSC akceptujeme. Z hľadiska AIC a BIC hodnôt najlepšie vychádza zovšeobecnená gama funkcia, avšak táto funkcia má príliš optimistickú pravdepodobnosť prežitia po 4 rokoch. Preto bola zvolená Weibullova funkcia, ktorá z hľadiska AIC a BIC hodnôt patrí k horším, ale lepšie aproximuje klinickú prax. NICE zvolil tiež Weibullovu funkciu z týchto dôvodov. Preto toto nastavenie akceptujeme.
- Pri vizuálnej kontrole prežívania v ONA, NUS a RIS dochádza k prudkému zníženiu prežívania v tom bode, keď končia KM dáta. Toto správanie považujeme za akceptovateľné, keďže pravdepodobne ide o situáciu, keď liečba nezaberá. Pacienti bez liečby zomierajú do 4 rokov.

Tabuľka 19: Prehľad AIC a BIC hodnôt pri extrapolácii prežitia pri BSC

Curve	AIC	BIC
Exponential		
Weibull		
Log-Normal		
Log-Logistic		
G.Gamma		
Gompertz		

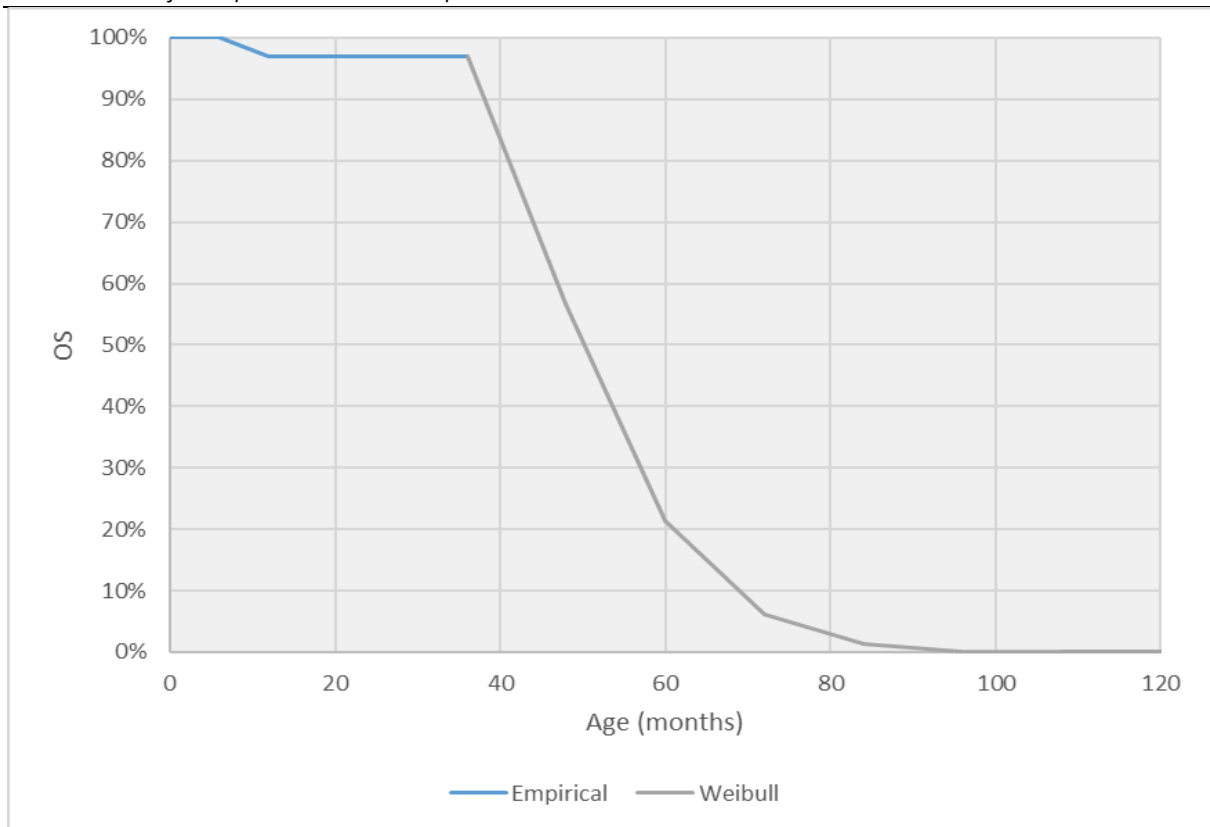
Zdroj: FE model

Obrázok 9: Extrapoláčn  krivky pre ivania pre BSC



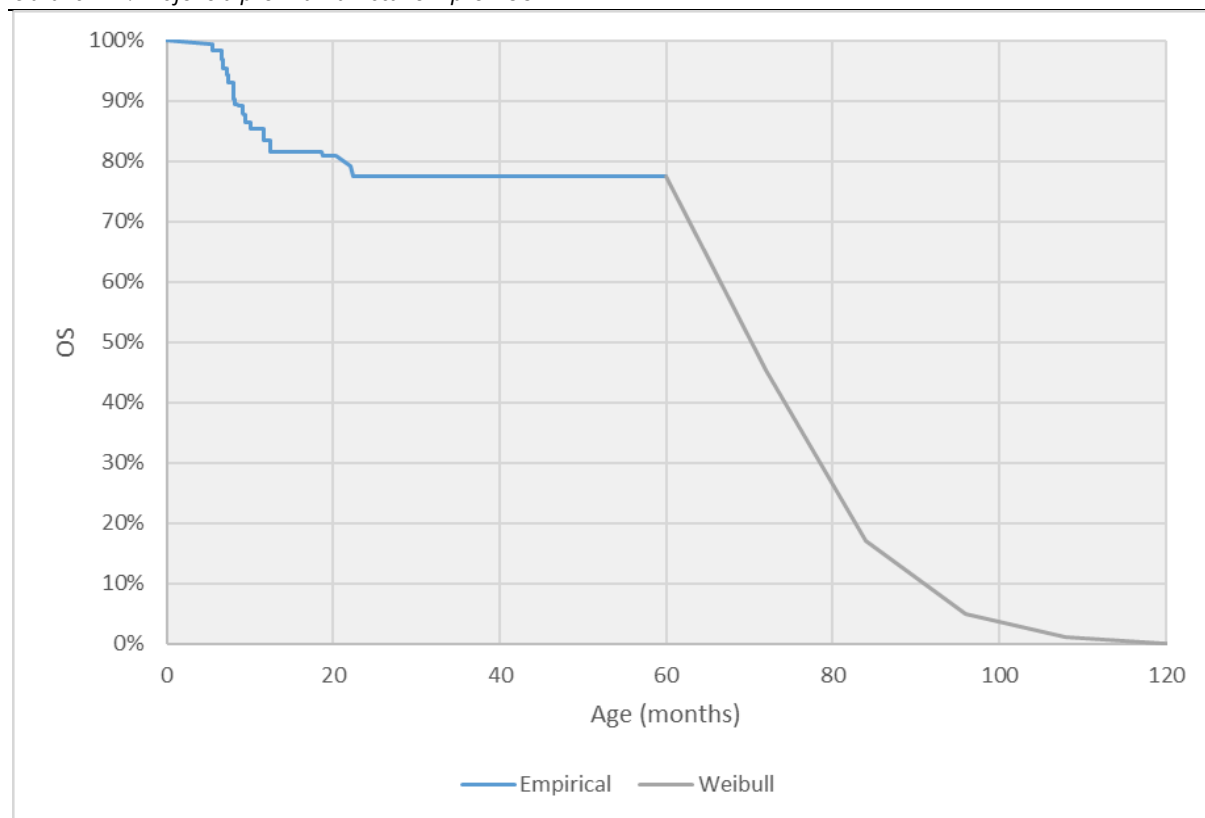
Zdroj: FE model

Obrázok 10: Projekcia pre ivania v stave D pre ONA



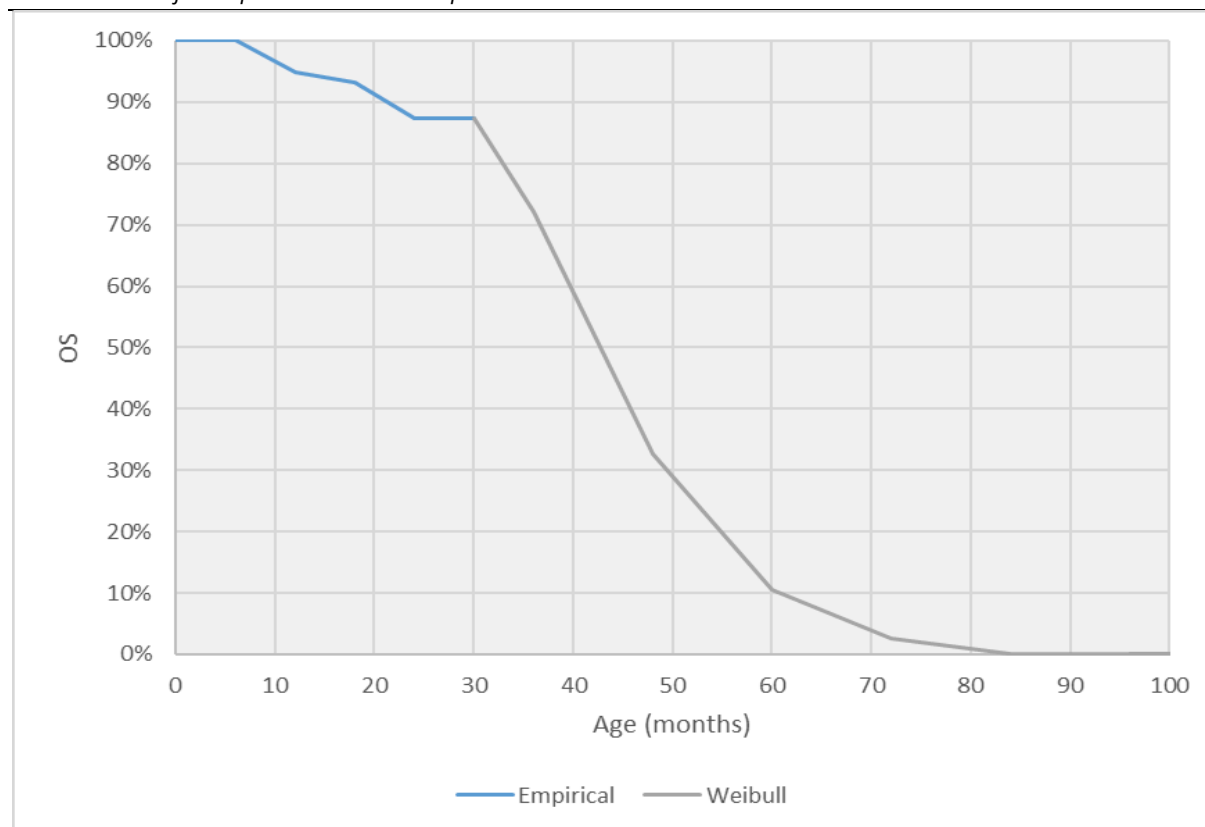
Zdroj: FE model

Obrázok 11: Projekcia prežívania v stave D pre NUS



Zdroj: FE model

Obrázok 12: Projekcia prežívania v stave D pre RIS



Zdroj: FE model

Stav C

Do stavu C sa dostanú tí pacienti, ktorí sa naučia samostatne sedieť aspoň 30s. Aproximácia prežívania je postavená jednotne pre intervenciu aj komparátory na štúdiu Zerres, 1997 [63]. Na aproximáciu dát bola využitá Weibullova funkcia. V štúdiách START, STRIVE-US, STRIVE-EU, SHINE a FIREFISH pre ONA, NUS a RIS počas sledovania žiadni sediaci pacienti nezomreli, DR v žiadosti uvádza, že uplatnil na prvých pár cyklov 100% pravdepodobnosť prežitia (pre ONA prvých 6 cyklov, pre NUS 8 cyklov, pre RIS 5 cyklov). V modeli toto nastavenie nie je uplatnené, model ide celý časový horizont podľa Weibullovej funkcie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

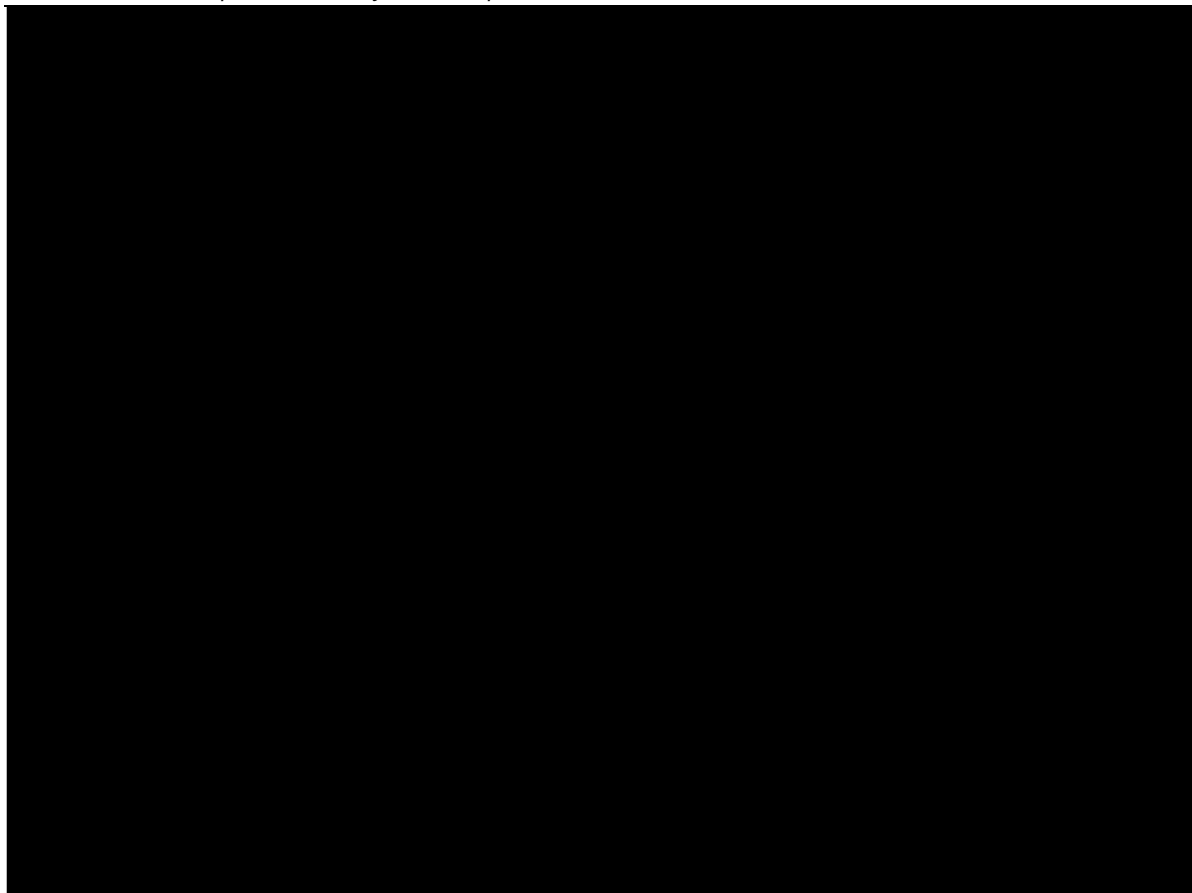
- **Akceptujeme** nastavenie v modeli, pri ktorom prežívanie pacientov je modelované podľa parametrizačnej krivky počas celého časového horizontu, t.j. neuplatňuje sa 100%-né prežívanie prvých 6 cyklov pre ONA, 8 cyklov pre NUS a 5 cyklov pre RIS. Vzhľadom na to, že štúdie obsahujú veľmi malý počet pacientov, úmrtie sa pri tomto počte pacientov nemuselo prejaviť. Preto vierohodnejšie je ísť podľa zvolenej parametrizačnej krivky. Zároveň DR chybné popísal model v žiadosti.
- **Akceptujeme** Zerres, 1997 [63] ako zdroj prežívania pre stav C. NICE tiež akceptovalo tento zdroj pre tento stav.
- **Neakceptujeme** výber Weibullovej funkcie. Z hľadiska AIC a BIC je Weibullova funkcia druhá najlepšia, najlepšia je zovšeobecnená gama funkcia. V NICE bola použitá zovšeobecnená gama funkcia. Preto volíme vhodnú parametrizáciu pomocou zovšeobecnenej gama funkcie. Táto úprava zníži ICUR o 0,3-tisíc €/QALY voči NUS a zvýši ICUR o 1,7-tisíc voči RIS.

Tabuľka 20: Prehľad AIC a BIC hodnôt pre stav C

Curve	AIC	BIC
Exponential		
Weibull		
Log-Normal		
Log-Logistic		
G.Gamma		
Gompertz		

Zdroj: FE model

Obrázok 13: Prehľad parametrizačných kriviek pre stav C



Zdroj: FE model

Stav B a A

V stave B sú pacienti, ktorí vedú samostatne chodiť. V stave A sú pacienti, ktorí sú v súlade so širšou škálou normálneho vývoja dieťaťa. Prežívanie pacientov v týchto stavoch je modelované podľa všeobecnej mortality na Slovensku a je uplatnené u ONA, NUS aj RIS.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- NICE tiež akceptoval modelovanie prežívania pomocou všeobecnej mortality.

Prechodové pravdepodobnosti

Prechodové pravdepodobnosti sú modelované na základe dosiahnutých míľnikov v štúdiách. Pri ONA sa vychádzalo zo štúdií START, STRIVE-US a STRIVE-EU. V modeli boli zohľadnené dosiahnuté míľniky aj v štúdiách LT-001 a LT-002. Pri NUS sa vychádza zo štúdií ENDEAR a SHINE, pri RIS zo štúdií FIREFISH part 1 (len kohorta pacientov s vyššou dávkou RIS) a FIREFISH part 2.

Ak pacient dosiahol stav C alebo B, tak pri ONA sa predpokladalo, že pacient si udrží dosiahnutý míľnik do smrti. Pri NUS a RIS sa predpokladalo, že pacient sa udrží v stave C a B dovtedy, kým poberá liečbu. V prípade prerušenia liečby pacientov stav sa môže zhoršiť a teda pacient sa vie dostať postupne do horších stavov. Ročná miera ukončenia liečby NUS je prevzatá zo štúdie ENDEAR a je 3% v stave C a D a 100% v stave E. Ročná miera progresie do horšieho stavu v prípade prerušenia liečby je 90% v ľubovoľnom stave. Pre RIS neboli dostupné takéto dáta, tak DR uplatnil tie isté hodnoty ako pre NUS. Prehľad je zhrnutý nižšie, viď Tabuľka 21.

Zotrvanie v stave D a prechod do stavu E závisia od EFS kriviek. Podobne ako pri OS, DR využíva na projektovanie EFS prvých pár cyklov KM dáta, na ktoré je následne napojená extrapolácia KM dát zo štúdie NeuroNEXT (Kolb, 2017 [62]) pomocou Weibullovej funkcie. KM dáta pre ONA sa využívajú prvých 6 cyklov (36 mesiacov), pre RIS prvých 5 cyklov (30 mesiacov) a pre NUS prvých 8 cyklov (60 mesiacov). Zo štúdie NeroNEXT bolo modelované EFS v prípade BSC. BSC nie je braná ako komparátor, avšak EFS po skončení KM dát v príslušných liečbach (ONA, NUS a RIS) je modelované podľa EFS v BSC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s výhradami**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** prechodové pravdepodobnosti do stavov C a B.
- **Akceptujeme** doživotné zachovanie dosiahnutých míľnikov v prípade ONA, avšak s neistotou. Štúdie trvali príliš krátko, aby preukázali permanentné zachovanie míľnikov. START pozoroval pacientov 24 mesiacov, STRIVE-US a STRIVE-EU sledovali pacientov do 18. mesiaca veku pacienta, pričom podľa parametrizácie prežívania v stave C 50% pacientov je nažive vo veku približne 33 rokov a v stave B je to 77 rokov (keďže v tomto stave sa ide podľa všeobecnej mortality na Slovensku). Aj pri zohľadnení najstaršieho pacienta (približne 9 rokov) v najdlhšej štúdii LT-001 je stále veľmi neisté konštatovať permanentný účinok ONA na ďalších niekoľko desiatok rokov života. Navyše v LT-001 a LT-002 bola u veľkej časti pacientov podávaná následná liečba (■% a ■%), čo mohlo viesť k tomu, že míľniky ostali zachované. Neumožnenie následnej liečby na Slovensku tak vnáša ešte väčšie riziko, či prínosy ONA ostanú aj po dlhšom čase zachované.
- **Akceptujeme** ročnú mieru ukončenia liečby pre NUS (3%) a tiež pravdepodobnosť progresie do horších stavov (90%). CADTH akceptovalo tieto nastavenia s neistotou.
- **Akceptujeme** prevzatie ročnej miery ukončenia liečby a progresie do horších stavov z NUS pre RIS. Pre RIS v štúdii FIREFISH nebolo hlásené prerušenie liečby, avšak predpoklad DR je konzervatívny (t.j. v prípade nastavenia nižšieho percenta ako 3% by sa výsledný ICUR ONA voči RIS znížil) a teda ho akceptujeme.
- **Akceptujeme** spôsob modelovania EFS kriviek s neistotou. Výber parametrizácií je viazaný na OS, teda nie je možné nastaviť rôzne parametrizácie pre OS a EFS. NICE tiež pomenoval tento problém a zároveň akceptoval toto nastavenie. Nemožnosť zvlášť modelovať EFS a zvlášť OS znižuje kvalitu modelu a preto vnáša neistotu doň.
- Po odpovedi na výzvu na opravu č. 2 **akceptujeme** započítanie dosiahnutých míľnikov v LT-001 a LT-002 štúdiách do KM dát. Štúdie LT-001/LT-002 povoľujú následnú liečbu, čo je v rozpore s požadovaným indikačným obmedzením, preto sme nové dosiahnuté míľniky nechceli zahrnúť v rámci výsledkov pre ONA. V pokračujúcej štúdii veľká časť pacientov mala následnú liečbu (■% pacientov v LT-001 a ■% pacientov v LT-002). Dodatočné míľniky mohli byť dosiahnuté práve vďaka následnej liečbe, avšak DR objasnil, že u pacientov, ktorí dosiahli nové míľniky v LT-001/LT-002, nedostávali následnú liečbu. Preto akceptujeme pôvodné nastavenie modelu od DR.

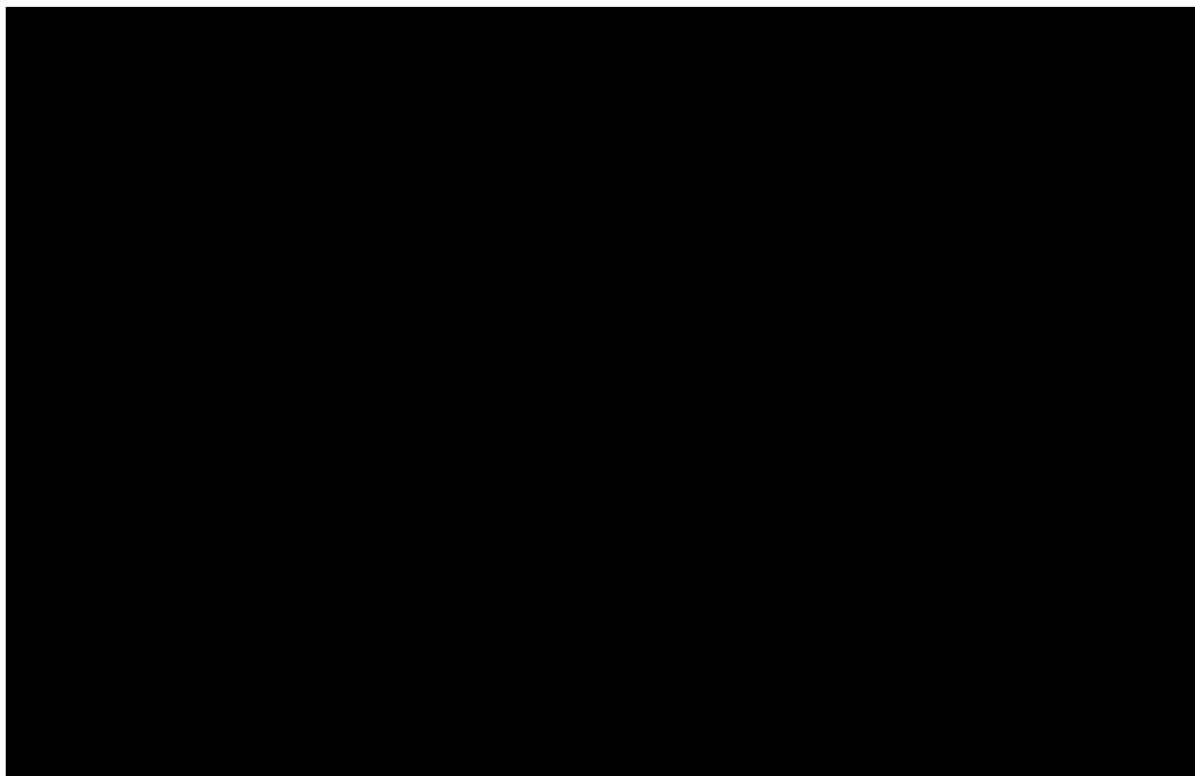
Tabuľka 21: Ročná miera ukončenia a regresie v prípade prerušenia liečby pri NUS a RIS

Zdravotný stav	Ročná miera ukončenia liečby	Ročná miera regresie zdravotného stavu*
Stav A	0 %	90 %
Stav B	0 %	90 %
Stav C	3 %	90 %
Stav D	3 %	90 %
Stav E	100 %	-

*v prípade ukončenia liečby liekom Evrysdi prejde ročne 90 % pacientov do horšieho zdravotného stavu (napr. zo zdravotného stavu B do zdravotného stavu C)

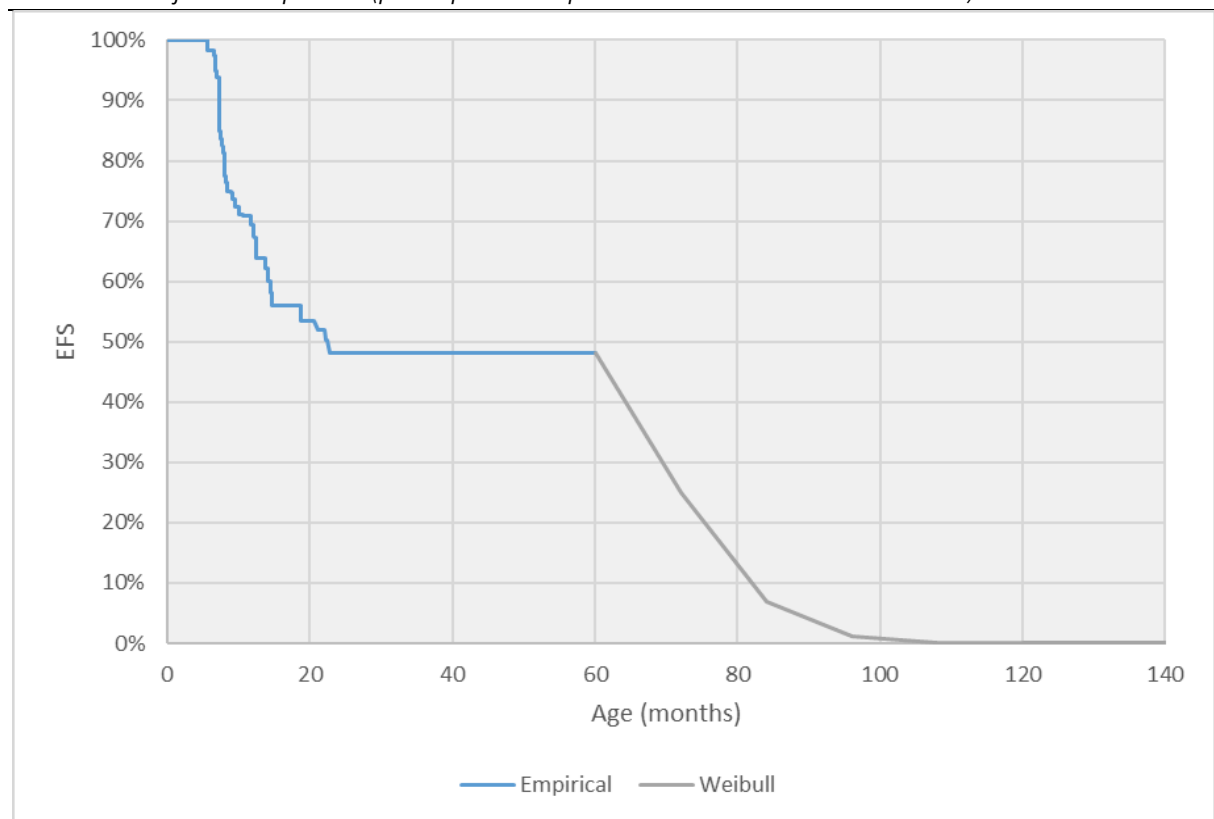
Zdroj: [1]

Obrázok 14: Prehľad parametrizácií EFS pre BSC (pravdepodobnosť prechodu zo stavu D do stavu E alebo F)



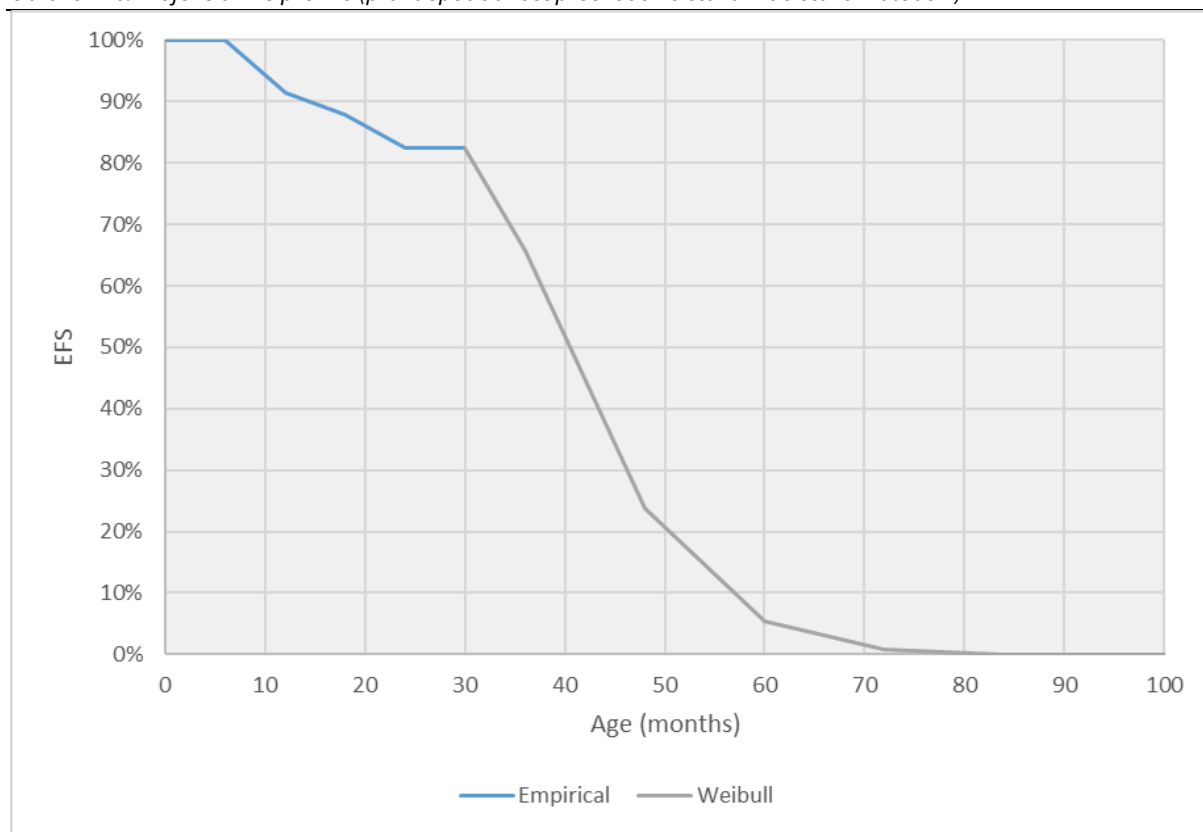
Zdroj: FE model

Obrázok 15: Projekcia EFS pre NUS (pravdepodobnosť prechodu zo stavu D do stavu E alebo F)



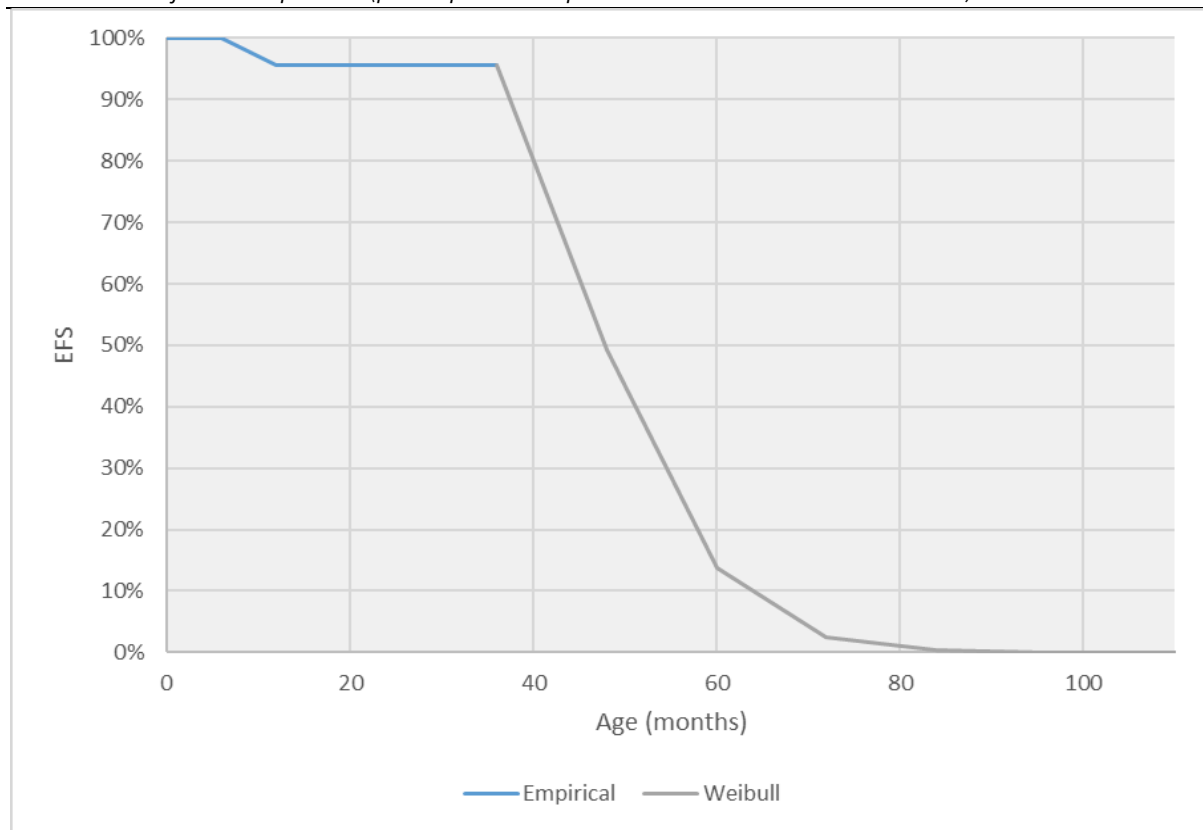
Zdroj: FE model

Obrázok 16: Projekcia EFS pre RIS (pravdepodobnosť prechodu zo stavu D do stavu E alebo F)



Zdroj: FE model

Obrázok 17: Projekcia EFS pre ONA (pravdepodobnosť prechodu zo stavu D do stavu E alebo F)



Zdroj: FE model

Vyrchание prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že dosiahnuté mílniky (stavy C a B) pri ONA časom nevyrchajú. Pri NUS a RIS pacienti zotrúvajú v stavoch C a B, kým poberajú liečbu. V prípade ukončenia liečby NUS a RIS pacienti môžu degradovať do horších stavov. Viac informácií a stanovisko je možné nájsť v časti Prechodové pravdepodobnosti.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR používa utility podľa jednotlivých stavov a zotrúvaní na liečbe. V stave E je utilita nastavená na 0 podľa odhadu odborníkov v NICE [10], v stave D na 0,19 podľa Thompson, 2017 [67], v stave C na 0,6 podľa Tappenden, 2018 [68] a v stave B podľa Ara, 2010 [69]. V prípade zotrúvania na liečbe ONA, NUS alebo RIS je v stave D pripočítaný inkrement 0,1 a v stave C 0,05. Keďže sa v modeli nepredpokladajú žiadne nežiadúce účinky, nie sú zahrnuté žiadne disutility. Pokles utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku je uplatnený len v stave B.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** nastavenia hodnôt kvality života v jednotlivých stavoch a aj inkreментy v prípade zotrúvania na liečbe. V NICE boli použité tie isté hodnoty.
- DR nezohľadnil v stavoch D a C pokles utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku, čo **neakceptujeme**. Na to sme využili hodnoty vypočítané v stave B. Následne sme spočítali pomer voči utilite v prvom cykle za účelom zistenia, o koľko klesá utilita. Tento pokles sme následne uplatnili vo výpočte QALY pre stav D a C v ONA, NUS aj RIS. Po úprave sa ICUR zvýši o 0,5-tisíc €/QALY voči NUS a o 2,3-tisíc voči RIS.

Tabuľka 22: Prehľad hodnôt kvality života v jednotlivých stavoch

Stavy	Hodnota kvality života	Inkrement v prípade zotrúvania na liečbe
Stav F	0	-
Stav E	0	-
Stav D	0,19	0,10
Stav C	0,6	0,05
Stav B a A	všeobecná populácia	-

Zdroj: [1]

5.2.6. Náklady

Náklady na lieky a ich podanie

Spinraza (NUS)

DR v modeli použil úhradu lieku Spinraza (76 525,53 €) z kategorizačného zoznamu z 10/2022 [70]. Náklady na podanie lieku boli získané v kvalitatívnom prieskume vykonanom firmou Pharm-In [71]. Priemerné náklady na intratekálne podanie pacientom vo veku 0 - 5 rokov tvorili 6 681,18 €/podanie, vo veku 6 - 18 rokov sa odhadli na 3 455,46 €/podanie a vo veku nad 18 rokov predstavovali 229,73 €/podanie [71].

Evrysdi (RIS)

DR v modeli použil úhradu lieku Evrysdi (9 425,68€) z kategorizačného zoznamu z 10/2022 [70]. Hmotnosť pacientov bola prevzatá z WHO [72], boli zvolení podvyživení pacienti.

Zolgensma (ONA)

DR v modeli použil požadovanú úhradu lieku vo výške ■■■ €, čo predstavuje ■■■ % zľavu z navrhovanej oficiálnej úhrady 2 258 680,25 € pri sile lieku Zolgensma 1x5 ml+8x8,3 ml a ■■■ % zľavu z navrhovanej oficiálnej úhrady 2 199 408,35 € pri všetkých ostatných silách lieku Zolgensma [1]. Náklady na podanie intravenózneho infúzie v dĺžke trvania jednej hodiny predstavuje 7,18 €/podanie [71].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Liek Spinraza je v súčasnosti hradený vo VŠZP s ■■■ %-nou neverejnou zľavou, čo predstavuje úhradu vo výške ■■■ € za jedno balenie. Predpokladáme, že aj ostatné ZP hradia NUS s obdobnou zľavou. Uvedená zmena zvyšuje ICUR voči NUS o ■■■ €/QALY.
- DR nezohľadnil v modeli náklady na podanie NUS. Po zohľadnení nákladov klesne ICUR o ■■■-tisíc €/QALY.
- Oficiálne jednotkové náklady na liek Evrysdi sme porovnali s údajmi z 4/2023 kategorizačného zoznamu, úhrada sa znížila na 8922,01€ [70]. Táto úprava zvyšuje ICUR o ■■■-tisíc €/QALY.

Náklady na zdravotné stavy

Náklady na manažment pacientov v jednotlivých zdravotných stavoch boli identifikované v rámci kvalitatívneho prieskumu od Pharm-In vykonaného v roku 2022 [71]. Do prieskumu boli zapojení 3 odborníci z 3 najväčších detských neurologických centier v SR. Náklady na využívanie zdravotnej starostlivosti o detských pacientov so SMA v SR sa hodnotili ako súčin frekvencie hospitalizácií/výkonov (z prieskumu) a sadzieb systému DRG platných z roku 2022 [73]. Náklady na zdravotnú starostlivosť podľa definovaných zdravotných stavov sa prepočítali na priemerného pacienta a definovanú časovú jednotku.

Tabuľka 23: Prehľad nákladov na jednotlivé stavy

Zdravotná starostlivosť	Stav A	Stav B	Stav C	Stav D	Stav E
Hospitalizácia	0,00 €	6 610,05 €	9 637,09 €	13 437,99 €	22 428,64 €
Ambulantné návštevy	10,52 €	137,40 €	149,84 €	167,61 €	224,48 €
Spoločné laboratórne a vyšetrovacie zložky	0,00 €	23,37 €	209,12 €	398,11 €	657,51 €
Symptomatická liečba	0,00 €	9,86 €	12,32 €	12,57 €	6,60 €
Zdravotnícke pomôcky	0,00 €	0,00 €	2 876,83 €	3 085,54 €	21 689,53 €
Rehabilitácie	0,00 €	0,00 €	682,34 €	784,44 €	784,44 €
Kúpeľná liečba	0,00 €	0,00 €	738,35 €	777,21 €	777,21 €
Spolu/ 6 mesiacov	10,52 €	6 780,68 €	14 305,89 €	18 663,48 €	46 568,40 €

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme** s neistotou, pretože v publikácii [71] sú konečné čísla nákladov bez možnosti ich podrobnejšieho overenia. Náklady na hospitalizácie v roku 2023 boli výrazne navýšené oproti roku 2022 (zmena základných sadzieb DRG), avšak bez podrobnejšieho popisu výpočtu úpravu nie je možné do modelu zapracovať, preto to prináša neistotu. Po aktualizácii nákladov by sa ICUR pravdepodobne zvýšil voči obom komparátorom, keďže ONA má väčší podiel pacientov v stavoch C a B, ktoré generujú náklady na veľmi dlhé obdobie.

Náklady na následnú liečbu

DR nepočíta s nákladmi na následnú liečbu, pretože už v indikačnom obmedzení vylúčil hradenie ďalšej liečby ovplyvňujúcu produkciu SMN proteínu na genetickej úrovni. Následnú liečbu neuvažuje ani u komparátorov NUS a RIS. V modeli sa nenachádza nastavenie, ktoré by umožňovalo zahrnúť náklady na následnú liečbu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Predpoklad DR o vylúčení následnej liečby **akceptujeme** na základe vyhlásenia hlavného odborníka pre detskú neurológiu a špecialistov z neurologických centier v Bratislave, Banskej Bystrici a Košíc, ktorí neodporúčajú podávanie liečby, ktorej účinkom je zvyšovanie produkcie SMN proteínov, dokým nebude dostatok dát o bezpečnosti a účinnosti takéhoto liečebného postupu (viď Apendix 9.3).
- Napriek tomu, že DR neuvažuje v modeli následnú liečbu, v štúdiách LT-001 a LT-002 je povolená. ■■■ % pacientov v LT-001 a ■■■ % pacientov v LT-002 dostalo následnú liečbu, čo je v rozpore s nastavením v modeli a spôsobuje to neistotu najmä z hľadiska zachovania dosiahnutých motorických mílnikov, pretože je možné, že u časti pacientov to mohlo byť docielené následnou liečbou. Ide teda o veľmi

neštandardný postup zo strany DR, keď jeho žiadosť je v rozpore so štúdiami, ktoré dlhodobo sledujú stav pacientov. A ak by aj bolo v súčasnosti preukázané, že všetky súčasné lieky sú nevhodné ako následná liečba, stále to nevylučuje možnosť, že v budúcnosti môže prísť liek ovplyvňujúci produkciu SMN proteínu na genetickej úrovni, ktorý by zlepšil stav pacientov po liečbe ONA.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Model nezohľadňuje odpad z nespotrebovaného balenia.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** nezahrnutie odpadu pre ONA. ONA sa podáva ako jednorazová intravenózna infúzia s dávkovaním vypočítaným individuálne podľa hmotnosti pacienta a zároveň všetky balenia ONA majú mať rovnakú úhradu (volí sa také balenie, aby účinná látka zodpovedala hmotnosti pacienta). Teda sa spotrebuje celé balenie lieku.
- **Akceptujeme** nezahrnutie odpadu pre NUS. NUS sa podáva intratekálnou injekciou, pričom sa má podľa SPC pri jednom podaní spotrebovať celý injekčný roztok. Teda pri NUS nevzniká odpad a nie je nutné to zahrnúť v nákladoch.
- **Neakceptujeme** nezahrnutie odpadu pre RIS. Podávanie RIS závisí od veku a hmotnosti pacienta, avšak pri jednom podaní sa nespotrebuje celé balenie. Predpokladáme, že v priemere pri ukončení liečby RIS z akéhokoľvek dôvodu ostane polovica nespotrebovaného balenia, za ktorú už prebehla úhrada VZP. Náklady na túto polovicu balenia sme preto pridali do modelu, aj so zohľadnením diskontácie. Táto úprava zníži ICUR o ■■■-tisíc €/QALY. Uvedená zmena je štandardným postupom NIHO pri nákladných perorálnych liečivách.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý prepočítava výsledok bez použitia makier. Prepočet modelu pri zmene trvá približne 30s, čo výrazne spomaľuje hodnotenie modelu. Model obsahuje vyše 70 hárkov, čo zvyšuje náročnosť pochopenia celého modelu a je preto možné, že niektoré nedostatky nemuseli byť odhalené.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Výsledky základného scenára sú uvedené v tabuľke nižšie. ONA je v základnom scenári nákladovo efektívny voči NUS s ICUR ■■■ €/QALY aj voči RIS s ICUR ■■■ €/QALY, pričom aktuálna prahová hodnota je 181,1-tisíc €/QALY.

Tabuľka 24: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	ONA	NUS	RIS
Roky života (nediskontované)	■	■	■
QALY			
spolu	■	■	■
Náklady			
Liek a podanie lieku	■	■	■
Náklady na stavy	■	■	■
spolu	■	■	■
		ONA vs NUS	ONA vs RIS
Inkrementálne QALY		■	■
Inkrementálne náklady		■	■
ICUR		■	■
Prahová hodnota – násobok *		10	10
Prahová hodnota - v €/QALY *		181 086,12€/QALY	181 086,12€/QALY

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že ONA je podľa DR nákladovo efektívna voči komparátoru NUS aj RIS pri požadovanej úhrade vo výške ■ €.

Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Upravený podiel mužov a žien v modeli;
- Parametrizácia OS v stave C nastavená podľa zovšeobecnenej gama funkcie;
- Zavedené znižovanie hodnôt kvality života kvôli rastúcemu veku v stavoch D a C;
- Aplikovaná neverejná zľava na NUS;
- Zahrnuté náklady na podanie NUS;
- Aktualizované náklady na RIS podľa ZKL k 04/2023;
- Zahrnutie odpadu za polovicu nespotrebovaného balenia RIS do nákladov.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, ONA dosahuje ICUR **voči NUS** na úrovni ■ €/QALY a ICUR **voči RIS 184,6-tisíc €/QALY**, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie je 181,1-tisíc €/QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za Zolgensmu maximálne vo výške ■ €, čo znamená zľavu ■ oproti požadovanej úhrade vo výške ■ €.

Výsledok NIHO je spojený s extrémne vysokou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistôt, ktoré diskutujeme v časti nižšie.

Tabuľka 25: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	ONA	NUS	RIS
Roky života (nediskontované)			
QALY			
spolu			
Náklady			
Liek a podanie lieku			
Náklady na stavy			
Náklady na odpad			
spolu			
		ONA vs NUS	ONA vs RIS
Inkrementálne QALY			
Inkrementálne náklady			
ICUR			184 630 €/QALY
Prahová hodnota – násobok *		10	10
Prahová hodnota - v €/QALY *		181 086,12€/QALY	181 086,12€/QALY

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.1.

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 26: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady
Nízka až mierna	
Stredná	
Vysoká	
Extrémne vysoká	

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémne vysokú. To znamená, že vnímame obrovské riziko, že ani pri NIHO odporúčanej nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ % z nákladovo efektívnej úhrady. Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR využíva naivné porovnania v modeli na modelovanie prínosov, hoci mal k dispozícii aj nepriame porovnanie. Naivné porovnania nezohľadňujú prípadné rozdiely v populáciách, ktoré vstupovali do štúdií, a preto vzniká neistota nesprávnym vyhodnotením prínosov v naivnom porovnaní. DR v rámci odpovede na výzvu dodal MAIC porovnanie, ktoré nezpracoval do modelu. Na základe výsledkov MAIC predpokladáme, že po jeho zapracovaní do modelu by sa nákladová efektívnosť ONA výrazne zhoršila oproti RIS.
- Predpoklad zachovania dosiahnutých motorických míľnikov je veľmi neistý, keďže aj tá najdlhšie trvajúca štúdia (LT-001) s najstarším pacientom (cca 9 rokov), nie je dostatočne dlhá, aby bolo možné očakávať, že tento predpoklad bude splnený počas celej dĺžky života.
- DR požaduje indikačné obmedzenie so zákazom následnej liečby pomocou lieku ovplyvňujúceho produkciu SMN proteínu na genetickej úrovni. Pripomínáme, že v LT-001 a LT-002 bola u veľkej časti pacientov podávaná následná liečba, čo mohlo viesť k tomu, že míľniky ostali zachované. Neumožnenie

následnej liečby na Slovensku tak vnáša ešte väčšie riziko, či prínosy ONA ostanú aj po dlhšom čase zachované.

- Štúdie, z ktorých model čerpá prínosy, obsahujú pacientov len s dvomi kópiami *SMN2*. Nie je teda jasné, aký prínos má ONA pre symptomatických pacientov s iným počtom kópií *SMN2* ako 2. Taktiež vek pacientov, ktorí dostali ONA, bol do 6 mesiacov, zatiaľ čo obmedzenie v SPC je do 24 mesiacov. Účinnosť a prínosy pre starších pacientov ako 6 mesiacov nie sú preukázané. Tieto chýbajúce skupiny pacientov nie sú zahrnuté v modeli, čo spôsobuje neistotu.
- DR nezahrnul v modeli najnovšie údaje zo štúdie FIREFISH part 2 u RIS. Teda prínosy a náklady nie sú pre tento komparátor modelované na základe najaktuálnejších dát, pri ktorých RIS dosahuje lepšie výsledky ako v dátach, ktoré sú v modeli. Pri testovaní modelu sme dospeli k názoru, že nezahrnutie najnovších dát predstavuje pozitívne riziko, keďže by pravdepodobne viedlo k zníženiu ICUR ONA vs. RIS.
- V modeli nie sú zahrnuté nežiadúce účinky, napriek tomu, že v štúdiách u pacientov boli hlásené aj závažné nežiadúce účinky. DR argumentuje, že je náročné rozlíšiť, ktoré nežiadúce účinky sú spôsobené priebehom ochorenia a ktoré liečebnou metódou. Zároveň však aj táto vlastnosť spôsobuje neistotu v modeli, aj v kontexte nedávaných informácií o úmrtiach pacientov pri ONA na akútne zlyhanie pečene.
- DR neumožnil voliť zvlášť parametrizačné krivky pre OS a zvlášť pre EFS. Toto vnáša neistotu, pretože pri ich na sebe nezávislej voľbe by sa dosiahla lepšia presnosť a kvalita predpovedania v modeli.
- Výpočet nákladov pre zdravotné stavy nie sú podrobne popísané a teda je náročné overiť ich presnosť. Zároveň to neumožňuje zapracovať zmenu nákladov medzi časom podania žiadosti a časom vypracovania hodnotenia.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomický model, v ktorom neboli zahrnuté najnovšie údaje ani MAIC porovnania. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok ONA voči komparátorom. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

ONA preukázal v NIHO nastavení klinický prínos voči štandardu liečby NUS (+■ QALY) a RIS (+■ QALY), kategorizovanie lieku Zolgensma by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov so SMA typu 1 na Slovensku.

ONA pri požadovanej výške úhrady ■ € nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V NIHO nastavení dosahuje ONA ICUR voči NUS vo výške ■ €/QALY a ICUR voči RIS vo výške **184,6-tisíc €/QALY**, pričom prahová hodnota je 181,1-tisíc €/QALY. Aby ONA bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za liek Zolgensma môže byť maximálne vo výške ■ €, čo predstavuje zľavu ■ %¹¹ z navrhovanej oficiálnej úhrady v ZKL 2 199 408 € (■ % zľavu z požadovanej úhrady ■ €).

Výsledok je spojený s extrémne vysokou mierou neistoty z viacerých dôvodov, najmä z dôvodu nezapracovania nepriamych porovnaní do modelu a použitia predpokladu, že zdravotné mílniky dosiahnuté pomocou ONA ostanú celoživotne zachované bez potreby následnej liečby. Vzhľadom na túto extrémnu neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame požadovať od DR zľavu aspoň vo výške ■ %, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Zolgensma na úrovni ■ €.

¹¹ V prípade sily lieku Zolgensma 1x5,5 ml+8x8,3 ml ide o zľavu ■ % z navrhovanej oficiálnej úhrady v ZKL 2 258 680 €.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

V prípade rutinne vykonávaného novorodeneckého skríningu na SMA ochorenie:

- Odhadujeme sumárnu úhradu zo zdrojov VZP za liek Zolgensma v treťom roku od kategorizácie na ■ mil. €. Čistý dopad na VZP po zarátaní nahrádzanej liečby a nákladov na podania v treťom roku od zaradenia predpokladáme vo výške ■ mil. €.
- Pri NIHO odporúčanej ■ %-nej dodatočnej zľave z dôvodu neistoty odhadujeme úhradu VZP za liek Zolgensma v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. € a čistý dopad po zarátaní nahrádzanej liečby na ■ mil. €.

V prípade, že novorodenecký skríning nebude dostupný:

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Zolgensma v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. € a čistý dopad lieku vo výške ■ mil. €.
- Pri NIHO odporúčanej ■ %-nej zľave z nákladovo efektívnej úhrady z dôvodu neistoty odhadujeme úhradu VZP za liek Zolgensma v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. € a čistý dopad po zarátaní nahrádzanej liečby na ■ mil. €.

Dopad na rozpočet projektujeme spoločne pre indikácie presymptomatických aj symptomatických pacientov. V NIHO hodnotení 29B je preto dopad na rozpočet identický ako v 29A. Oba scenáre dopadu na rozpočet sú spojené s veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade veľkosti cieľovej populácie. Pri odhadoch predpokladáme aplikovanie nákladovo efektívnej úhrady (■ € – indikácia A/■ € – indikácia B)

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR v rámci neverejného podania v žiadosti o kategorizáciu lieku Zolgensma dodal spojený model dopadu na rozpočet pre obe požadované indikácie tzn., že do cieľovej populácie pacientov DR zahrnul pacientov s potvrdenou 5q SMA 1. typu s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* (symptomatickí pacienti) a presymptomatických pacientov s 5q SMA s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* až do 3 kópií *SMN2*. DR však neuviedol, koľko pacientov za jednotlivé roky vstupuje v presymptomatickom a v symptomatickom štádiu.

Podľa odhadu DR v základnom scenári predpokladá prírastok nových pacientov nerovnomerne rozložených v jednotlivých rokoch so začiatkom od 7/2023 (Tabuľka 27) a 100 %-nú penetráciu trhu od kategorizácie ONA. Vo FER však nie je jasne odvodená cieľová populácia vstupujúca v jednotlivých rokoch do modelu dopadu na rozpočet, podľa DR je počet pacientov liečených ONA založený na jeho interných predpokladoch. DR sa síce odkazuje na konania NUS s ID 12920 [74] a ID 1949 [75] a na štúdiu vypracovanú firmou Pharm-In (*Deskriptívne epidemiologické ukazovatele pacientov so spinálnou muskulárnou atrofiou na Slovensku*) publikovanú v roku 2020 [76], avšak nie je jasný spôsob identifikácie výsledného počtu pacientov.

Tabuľka 27: Predpoklad DR počtu pacientov liečených liekom Zolgensma v rokoch 2023 – 2027

Rok	2023*	2024	2025	2026	2027
Počet liečených pacientov	■	■	■	■	■

*v ZKL od 7/2023

Zdroj: [1]

Za komparátory pre výpočet spojeného dopadu na rozpočet boli zvolené NUS a RIS. DR predpokladá, že pacienti liečbu neprerušujú.

Zolgensma sa podľa SPC podáva ako jednorazová infúzia, jednotkové náklady na liečbu ONA sú v súlade s navrhovanou výškou úhrady (■ €). Dávkovanie oboch komparátorov je v súlade s SPC. Do modelu vstupujú jednotkové náklady na komparátory zo ZKL k 10/2022 [70]. Náklady na podanie liekov DR vo výsledku nezohľadňuje.

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2023*	2024	2025	2026	2027
Počet nových pacientov Zolgensma	■	■	■	■	■
Počet pacientov Zolgensma spolu	■	■	■	■	■
Náklad Zolgensma	■	■	■	■	■
Hrubý dopad	■	■	■	■	■
Počet nových pacientov Evrysdi	■	■	■	■	■
Počet pacientov Evrysdi spolu	■	■	■	■	■
Náklad Evrysdi	■	■	■	■	■
Počet nových pacientov Spinraza	■	■	■	■	■
Počet pacientov Spinraza spolu	■	■	■	■	■
Náklad Spinraza	■	■	■	■	■
Spolu náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
Čistý dopad	■	■	■	■	■

*v ZKL od 7/2023

Zdroj: [1]

Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1. – 12. mesiac (7/2023 – 6/2024)	13. – 24. mesiac (7/2024 – 6/2025)	25. – 36. mesiac (7/2025 – 6/2026)
Počet pacientov	■	■	■
Náklad Zolgensma	■	■	■
Hrubý dopad	■	■	■
Počet nových pacientov Evrysdi	■	■	■
Počet pacientov Evrysdi spolu	■	■	■
Náklad Evrysdi	■	■	■
Počet nových pacientov Spinraza	■	■	■
Počet pacientov Spinraza spolu	■	■	■
Náklad Spinraza	■	■	■
Spolu náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Čistý dopad	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

DR v neverejnom podaní dodal model dopadu na rozpočet, ktorý analyzuje liečbu ONA v populácii symptomatických (SMA 1. typu) aj presymptomatických pacientov (SMA do 3 kópií *SMN2* génu) dokopy. Predložené nastavenia **neakceptujeme**, vo viacerých aspektoch sme model dopadu na rozpočet upravili:

Cieľová populácia podľa NIHO

Cieľovú populáciu identifikovanú DR **neakceptujeme**. Predpoklady o cieľovej populácii a ďalšie aspekty použité v NIHO nastavení (zhrnuté v bodoch nižšie) sú založené na 2 publikáciách vypracovaných spoločnosťou Pharm-In: *Deskriptívne epidemiologické ukazovatele pacientov so spinálnou muskulárnou atrofiou na Slovensku (2020)* [76] a

*Deskriptívne epidemiologické ukazovatele pacientov so spinálnou muskulárnou atrofiou na Slovensku-aktualizácia 2021 [77]. Cieľom publikácie vydané v roku 2020 bolo identifikovať pacientov so SMA s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* a klinicky diagnostikovanou SMA typu 1-3a s až 3 kópiami *SMN2* génu do 36 mesiacov veku, 13,5 kg telesnej hmotnosti a s minimálnym skóre 12 bodov v CHOP Intend hodnotení. Cieľom druhej publikácie bola identifikácia veľkosti populácie vhodnej na liečbu RIS (pacienti s 5q-SMA vo veku 2 mesiace a viac, s klinicky diagnostikovanou SMA typu 1, 2 alebo 3 alebo s jednou až štyrmi kópiami génu *SMN2*).*

Identifikácia cieľovej populácie presymptomatických pacientov do 3 kópií *SMN2* génu

- Autori na základe údajov o počte pacientov so SMA získaných zo slovenských centier pre liečbu SMA a odhadu odborníkov predpokladajú, že každoročne pribudne **6** nových (novonarodených) pacientov so SMA typu 1-3a s maximálne 3 kópiami *SMN2* [76], čo sme použili v modeli dopadu na rozpočet v NIHO nastavení, nakoľko tento počet zahŕňa populácie pacientov relevantné pre obe hodnotenia lieku Zolgensma v presymptomatickom štádiu.
- Zo všetkých ku koncu roka 2020 na Slovensku registrovaných pacientov s geneticky potvrdenou SMA do 3 kópií *SMN2* génu ($n = 50$ pacientov) mal 1 kópiu *SMN2* génu jeden pacient (2 %) [77]. Tento pomer sme využili pri stanovení podielu presymptomatických pacientov s 1 kópiou *SMN2*, pretože ani NUS, ani RIS nemajú v indikácii liečbu takýchto pacientov a bola im priradená BSC (žiadna choroba modifikujúca liečba).

Identifikácia cieľovej populácie symptomatických pacientov so SMA 1. typu

- Na Slovensku bolo k máju 2020 registrovaných **68** pacientov so SMA typu 1-3a. Ide o pacientov, ktorí majú potvrdenú SMA pri súčasne možnej prítomnosti 1-4 kópií *SMN2* génu [76].
- Z toho existujú záznamy o 3 úmrtiach, tzn. že za prevalentnú populáciu pacientov so SMA typu 1-3a je považovaných **65** pacientov [76].
- Z toho, vo veku do 36 mesiacov bolo k máju 2020 registrovaných **15** pacientov so SMA typu 1-3a, avšak len **13** mali do 3 kópií *SMN2* génu [76].
- Z **13** pacientov so SMA do 3 kópií *SMN2* génu malo SMA typ 1 **6** pacientov [76]. Na základe tohto pomeru (približne 50 %) sme za cieľovú populáciu incidentných pacientov so SMA 1. typu, považovali **3** pacientov, čiže polovicu z incidentnej cieľovej presymptomatickej populácie (50 % zo 6 pacientov so SMA 1-3a typu do 3 kópií *SMN2* génu).

Klinický odborník participujúci na hodnotení lieku Zolgensma uviedol, že očakáva 3-4 nových symptomatických pacientov so SMA 1. typu a 3-4 nových presymptomatických pacientov do 3 kópií *SMN2* ročne, čo je v súlade s NIHO nastavením cieľovej populácie.

Komparátory

DR za komparátory zvolil NUS a RIS. **Neakceptujeme** predpoklad, že zvolené komparátory sú vhodnými pre obe populácie vstupujúce do modelu dopadu na rozpočet.

- V indikácii symptomatických pacientov so SMA 1. typu výber komparátorov **akceptujeme**.
- Skutočnosť, že DR do dopadu na rozpočet nezahrnul BSC (žiadna choroba modifikujúca liečba) ako komparátora pre presymptomatickú populáciu **neakceptujeme**, pretože liečba NUS ani RIS nie je indikovaná na liečbu presymptomatických pacientov s 1 kópiou *SMN2* (RIS nemá indikáciu na liečbu presymptomatických pacientov a NUS má indikačné obmedzenie na liečbu presymptomatických pacientov s 2 alebo 3 kópiami *SMN2*). V súlade s predpokladom DR vo farmakoekonomickom modeli nákladovej efektívnosti sme pri BSC uvažovali o nulových nákladoch.
- Neakceptujeme úhradu za NUS a RIS, ktorú DR uviedol v pôvodnom modeli. Údaje o úhradách pochádzali zo ZKL ku 10/2022; podľa nového ZKL za apríl 2023 je úhrada za Evrysdi (8 922 €). Úhrada lieku Spinraza sa nemenila [70], no do modelu sme v súlade s postupom v analýze nákladovej efektívnosti zapracovali **0** %-nú neverejnú zľavu (viac v Kapitole 5.2.6 Náklady na lieky a ich podanie).
- Predpoklad o podiele komparátorov na trhu (NUS:RIS = 2:1) DR nijako vo FER nijako nepodložil. Nakoľko sme nezískali informácie o tom, koľko pacientov v súčasnosti podstupuje liečbu RIS (o jeho kategorizácii bolo rozhodnuté v decembri 2021 (ID návrhu 22349) a posledné dostupné údaje sú za rok 2021), nevieme

túto skutočnosť overiť. Predpoklad je spojený s neistotou, no **akceptujeme** ho na základe predpokladu, že NUS užíva viac pacientov kvôli skoršej kategorizácii (rok 2018, ID návrhu 12920).

Náklady na podanie liekov

- **Neakceptujeme** nezahrnutie nákladov na podanie ONA a NUS, ktoré sú podávané v špecializovaných centrách. V modelovanom dopade na rozpočet sme tieto náklady zohľadnili, keďže sa zásadne líšia medzi ONA s NUS. Priemerný náklad na intravenózne podanie ONA predstavuje 7 € a na intratekálne podanie NUS pacientom vo veku 0 – 5 rokov je to 6 681,18 € [71]. Náklady na podanie RIS sú nulové, nakoľko sa užíva perorálne.

Prírastok nových pacientov

DR nerovnomerne rozdelil prírastok nových pacientov na najbližšie roky. [REDAKOVANÉ]

Neakceptujeme toto nastavenie, pretože nie je jasný dôvod nerovnomerného rozdelenia nových pacientov naprieč rokmi. Najmä z dôvodu, že v prípade komparátorov začiatok liečby výrazne ovplyvňuje náklady na pacienta. Model sme upravili tak, aby bol rovnomerný prírastok pacienta každý mesiac: 0,25 pacienta pre indikáciu A a 0,5 pacienta pre indikáciu B. V prípade indikácie A pomer komparátorov ostal zachovaný NUS:RIS 2:1. V prípade komparátorov pre indikáciu B 2 % pacientov bolo na BSC.

Nastavenia NIHO

Model, ktorý v neverejnom podaní dodal DR, **neakceptujeme**, no využili sme ho ako kosťu NIHO modelu, v ktorom sme vytvorili 2 scenáre. Podľa nich sa odvíja počet liečených pacientov a výsledok dopadu na rozpočet v porovnaní s komparátormi pre subpopulácie pacientov relevantné pre hodnotenia 29A a 29B. Hlavným predpokladom je dostupnosť novorodeneckého skrínungu na Slovensku v tomto a v nasledujúcich rokoch, nakoľko rutinné testovanie novorodencov na SMA ochorenie je jediným spôsobom identifikácie presymptomatických pacientov so *SMN2* kópiami (o skrínungu novorodencov/prenatálnom skrínungu z dôvodu rodinnej anamnézy SMA ochorenia sme v modeli neuvažovali).

Scenár 1 (novorodenecký skrínung je dostupný)

- V prípade rutinného **vykonávania novorodeneckého skrínungu na Slovensku budú cieľovou populáciou presymptomatickí pacienti so SMA do 3 kópií *SMN2*** (indikácia B), nakoľko očakávame, že budú skrínungom identifikovaní všetci pacienti so SMA do 3 kópií *SMN2* génu, čiže že aj pacienti so SMA 1. typu. Z toho vyplýva, že všetkých **6** každoročne pribúdajúcich pacientov bude vstupovať do dopadu na rozpočet v presymptomatickom štádiu a počet symptomatických pacientov so SMA 1. typu bude nulový.
- Na základe času vydania hodnotenia NIHO je predpokladané zaradenie lieku Zolgensma do ZKL reálne najskôr od augusta 2023. Pilotný projekt novorodeneckého skrínungu so začiatkom v októbri 2022 má byť podľa dostupných údajov ukončený k 1.4.2023 [78]. V prípade dostupnosti rutinného novorodeneckého skrínungu od kategorizácie v auguste 2023 vznikne 4-mesačné obdobie (od ukončenia pilotu), v ktorom by potenciálne mohli pribudnúť symptomatickí pacienti so SMA 1. typu (odhadom 1). Z toho vyplýva, že za rok 2023 bude na liečbu vhodných odhadom **2,5** presymptomatického pacienta, teda pomerná časť zo 6 (vyrátané ako $5/12 \cdot 6$) a **1** pacient so SMA 1. typu. Za roky 2024 – 2027 všetkých **6** každoročne pribúdajúcich pacientov bude vstupovať do dopadu na rozpočet v presymptomatickom štádiu a počet symptomatických pacientov so SMA 1. typu bude nulový. Cieľová populácia pacientov so SMA v tomto scenári je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 30).

Tabuľka 30: Cieľová populácia pacientov v prípade dostupnosti novorodeneckého skrínungu

Rok	2023*	2024	2025	2026	2027
Symptomatickí pacienti so SMA 1. typu	1	0	0	0	0
Presymptomatickí pacienti so SMA do 3 kópií <i>SMN2</i> génu	2,5	6	6	6	6

*v ZKL od 8/2023

Zdroj: NIHO spracovanie na základe verejne dostupných epidemiologických podkladov

- Ako relevantné komparátory boli identifikované NUS a BSC (= žiadna choroba modifikujúca liečba). Počet incidentných pacientov aj celkový počet pacientov liečených NUS bol v každom roku ošetrovaný o pacientov s 1 kópiou *SMN2* génu (identifikovaných v [77]), ktorí nemôžu byť podľa indikačného obmedzenia liečeni NUS (2 % z 2,5 pacienta v roku 2023 a 2 % zo 6 pacientov za nasledujúce roky). Náklady na liečbu NUS boli rovnako pomerne znížené. Neočakávame, že všetci pacienti na BSC budú prežívať 5 rokov, no vzhľadom na to, že nevytvárajú náklady, prežívanie neupravujeme.

Scenár 2 (novorodenecký skrining nie je dostupný)

- V prípade, že **sa novorodenecký skrining na Slovensku nebude celoplošne vykonávať, cieľovou populáciou budú iba symptomatickí pacienti so SMA 1. typu** (indikácia A). V súčasnosti prebiehajúci pilotný skrining má byť ukončený ku 1.4.2023 [79], a tak žiadny presymptomatický pacient nebude identifikovaný a teda vhodný na liečbu liekom Zolgensma, pretože ten môže byť kategorizovaný najskôr v auguste 2023. V roku 2023 tak bude na liečbu vhodných odhadom **1,25** pacienta, teda pomerná časť z 3 (vyrátané ako $5/12 \cdot 3$) a v rokoch 2024 – 2027 budú do modelu vstupovať iba symptomatickí pacienti so SMA 1. typu ($n = 3$). Cieľová populácia pacientov so SMA v tomto scenári je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 31).
- Ako relevantné komparátory boli identifikované NUS a RIS so zastúpením na trhu 2:1 pre NUS.

Tabuľka 31: Cieľová populácia pacientov v prípade nedostupnosti novorodeneckého skriningu

Rok	2023*	2024	2025	2026	2027
Symptomatickí pacienti so SMA 1. typu	1,25	3	3	3	3
Presymptomatickí pacienti so SMA do 3 kópií <i>SMN2</i> génu	0	0	0	0	0

*v ZKL od 8/2023;

Zdroj: NIHO spracovanie na základe verejne dostupných epidemiologických podkladov

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Scenár 1 (novorodenecký skrining je dostupný)

V prípade dostupnosti novorodeneckého skriningu je cieľovou populáciou celá populácia pacientov so SMA do 3 kópií *SMN2* génu identifikovaná v presymptomatickom štádiu. Vzhľadom na 4-mesačné obdobie, počas ktorého neuvažujeme o skriningu za rok 2023, predpokladáme 1 symptomatického pacienta so SMA 1. typu.

Sumárnu úhradu zo zdrojov VZP za liek Zolgensma v treťom roku (25. – 36. mesiac) od predpokladaného dátumu kategorizácie v auguste 2023 pri požadovanej nákladovo efektívnej úhrade (■ €) spolu s nákladmi súvisiacimi s podaním lieku odhadujeme na ■ mil. €. Čistý dopad na VZP po zarátaní nahrádzanej liečby v treťom roku od zaradenia predpokladáme vo výške ■ mil. €.

Pri NIHO odporúčanej ■%-nej zľave z dôvodu neistoty odhadujeme úhradu VZP za liek Zolgensma v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. € a čistý dopad po zarátaní nahrádzanej liečby na ■ mil. €.

Odhad dopadu na rozpočet je spojený s veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade veľkosti cieľovej populácie. Ďalším zdrojom neistoty je nezarábanie nákladov na liek Evrysdi u presymptomatických pacientov so SMA s 1 kópiou *SMN2* génu v prípade, že sa u nich ochorenie prejaví (do 6 mesiacov od diagnostikovania ochorenia). V presymptomatickom štádiu títo pacienti nie sú podľa indikačného obmedzenia vhodní na liečbu NUS ani ONA, v symptomatickom štádiu sa môžu liečiť s RIS.

Tabuľka 32: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO v prípade novorodeneckého skríningu, rozpočítané na roky

	2023*	2024	2025	2026	2027
Celkový počet pacientov ONA					
Počet nových pacientov ONA					
Náklady na ONA - požadovaná úhrada					
Náklady na ONA - NIHO požadovaná úhrada z dôvodu nákladovej efektívnosti (indikácia A - ■■■ €, indikácia B ■■■ €)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na ONA - NIHO odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty (indikácia A - ■■■ €, indikácia B - ■■■ €)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na podanie ONA	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Hrubý dopad - požadovaná úhrada	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Hrubý dopad - NIHO požadovaná úhrada z dôvodu nákladovej efektívnosti	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Hrubý dopad - NIHO odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet nových pacientov NUS**	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Celkový počet pacientov NUS**	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na NUS**	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na podanie NUS**	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu náklady na NUS	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Celkový počet pacientov RIS**	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet nových pacientov RIS**	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na RIS**	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu náklady na nahrádzanú liečbu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad - požadovaná úhrada	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad - NIHO požadovaná úhrada z dôvodu nákladovej efektívnosti	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad - NIHO odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

ONA – onasemnogén abeparvovek; NUS – nusinersen; RIS – risdiplam

*v ZKL od 8/2023; **počet pacientov na NUS,RIS a z toho vyplývajúce náklady na NUS,RIS sú očistené o pacientov na BSC
Zdroj: NIHO na základe vlastného modelu

Tabuľka 33: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO v prípade novorodeneckého skríningu, rozpočítané na obdobia

	1. – 12. mesiac (8/2023 – 7/2024)	13. – 24. mesiac (8/2024 – 7/2025)	25. – 36. mesiac (8/2025 – 7/2026)
Celkový počet pacientov ONA			
Počet nových pacientov ONA			
Náklady na ONA - požadovaná úhrada			
Náklady na ONA - NIHO požadovaná úhrada z dôvodu nákladovej efektívnosti (indikácia A - ■ mil. €, indikácia B - ■ mil. €)			
Náklady na ONA - NIHO odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty (indikácia A - ■ mil. €, indikácia B - ■ mil. €)			
Náklady na podanie ONA			
Hrubý dopad - požadovaná úhrada			
Hrubý dopad - NIHO požadovaná úhrada z dôvodu nákladovej efektívnosti			
Hrubý dopad - NIHO odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty			
Celkový počet pacientov NUS**			
Počet nových pacientov NUS**			
Náklady NUS**			
Náklady na podanie NUS**			
Spolu náklady na NUS			
Celkový počet pacientov RIS			
Počet nových pacientov RIS			
Náklady na RIS			
Spolu náklady na nahrádzanú liečbu			
Čistý dopad - požadovaná úhrada			
Čistý dopad - NIHO požadovaná úhrada z dôvodu nákladovej efektívnosti			
Čistý dopad - NIHO odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty			

ONA – onasemnogén abeparvovek; NUS – nusinersen; RIS – risdiplam

*v ZKL od 8/2023; ** počet pacientov na NUS a z toho vyplývajúce náklady na NUS sú očistené o pacientov na BSC

Zdroj: NIHO na základe vlastného modelu

Scenár 2 (novorodenecký skrínig nie je dostupný)

V prípade nedostupnosti novorodeneckého skrínigu je cieľovou populáciou symptomatická populácia pacientov so SMA 1. typu.

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Zolgensma v tretí rok od kategorizácie v auguste 2023 vo výške ■ mil. € a čistý dopad lieku vo výške ■ mil. €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade veľkosti cieľovej populácie.

Pri NIHO odporúčanej ■ %-nej zľave z nákladovo efektívnej úhrady z dôvodu neistoty odhadujeme úhradu VZP za liek Zolgensma v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. € a čistý dopad po zarátaní nahrádzanej liečby na ■ mil. €. Podrobnosti o výsledkoch sú uvedené v ďalších tabuľkách nižšie.

Tabuľka 34: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO bez novorodeneckého skríningu, rozpočítané na roky

	2023*	2024	2025	2026	2027
Celkový počet pacientov - ONA					
Počet nových pacientov - ONA					
Náklady na ONA - požadovaná úhrada					
Náklady na ONA - NIHO požadovaná úhrada z dôvodu dosiahnutia nákladovej efektívnosti (■) (€)	■	■	■	■	■
Náklady na ONA - NIHO odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty (■) (€)	■	■	■	■	■
Náklady na podanie ONA					
Hrubý dopad - požadovaná úhrada	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - NIHO požadovaná úhrada z dôvodu dosiahnutia nákladovej efektívnosti	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty	■	■	■	■	■
Počet nových pacientov NUS					
Celkový počet pacientov NUS					
Náklady na NUS					
Náklady na podanie NUS					
Spolu náklady na NUS					
Celkový počet pacientov RIS					
Počet nových pacientov RIS					
Náklady na RIS					
Spolu náklady na nahrádzanú liečbu					
Čistý dopad - požadovaná úhrada	■	■	■	■	■
Čistý dopad - NIHO požadovaná úhrada z dôvodu dosiahnutia nákladovej efektívnosti	■	■	■	■	■
Čistý dopad - odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty	■	■	■	■	■

ONA – onasemnogén abeparvovek; NUS – nusinersen; RIS – risdiplam

Zdroj: NIHO na základe vlastného modelu

Tabuľka 35: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO bez novorodeneckého skríningu, rozpočítané na obdobia

	1. – 12. mesiac (8/2023 – 7/2024)	13. – 24. mesiac (8/2024 – 7/2025)	25. – 36. mesiac (8/2025 – 7/2026)
Celkový počet pacientov ONA			
Počet nových pacientov ONA			
Náklady na ONA - požadovaná úhrada			
Náklady na ONA - NIHO požadovaná úhrada z dôvodu dosiahnutia nákladovej efektívnosti (■ €)			
Náklady na ONA - NIHO odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty (■ €)			
Náklady na podanie ONA			
Hrubý dopad - požadovaná úhrada			
Hrubý dopad - NIHO požadovaná úhrada z dôvodu dosiahnutia nákladovej efektívnosti			
Hrubý dopad - odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty			
Celkový počet pacientov NUS			
Počet nových pacientov NUS			
Náklady na NUS			
Náklady na podanie NUS			
Spolu náklady na NUS			
Celkový počet pacientov RIS			
Počet nových pacientov RIS			
Náklady na RIS			
Spolu náklady na nahrádzanú liečbu			
Čistý dopad - požadovaná úhrada			
Čistý dopad - NIHO požadovaná úhrada z dôvodu dosiahnutia nákladovej efektívnosti			
Čistý dopad - NIHO odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty			

ONA – onasemnogén abeparvovek; NUS – nusinersen; RIS – risdiplam

Zdroj: NIHO na základe vlastného modelu

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos ONA v celkovom prežívaní a dosahovaní motorických míľnikov, čo má dopad na zlepšenie zdravotného stavu pacienta a jeho blízkych. U pacientov liečených ONA sa vyskytli fatálne prípady akútneho zlyhania pečene. Hepatotoxicita sa prejavuje abnormálnymi výsledkami testov funkcie pečene [38].

Neboli identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

OZ OMD a SAZCH uviedli, že rodičia sa boja najmä nežiaducich účinkov (poškodenia pečene a kortikosteroidovej liečby ako aj tráviacich problémov), ktoré sa vyskytli v súvislosti s aplikáciou lieku.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Klinický odborník sa vyjadril, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom liečby. Za klinicky významnú odpoveď na liečbu pokladá zlepšenie motorických funkcií pacientov.

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania Zolgensmy na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie ONA ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

Podľa zapojených patientskych organizácií je liečba nedostupná pre pacientov pochádzajúcich z ťažšieho sociálneho prostredia alebo z vylúčených komunit a pre pacientov nevhodných na liečbu (kvôli priebehu ochorenia, či zhoršeným obličkovým a pečenným testom). Napriek tomu, že pacienti podstúpia génovú terapiu, ich rodiny musia na vlastné náklady zabezpečovať zdravotnícke pomôcky (korzety, polohovateľné stoličky, vozíky) a fyzioterapie, čo vytvára tlak na získavanie finančných prostriedkov.

Ako uviedol jeden z rodičov pacienta, problémom môže byť aj základná starostlivosť, nakoľko mnoho zubárov nemá skúsenosti so starostlivosťou o chrup odsávaných pacientov.

Klinický odborník nevedel identifikovať, či existujú skupiny pacientov, ktoré v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám nakoľko novorodenecký skrining nefunguje celoplošne.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

ONA je určený na jednorazové intravenózne použitie. Má sa podať pomocou striekačkovej (injekčnej) pumpy ako pomalá infúzia v trvaní približne 60 minút.

Zolgensma (ONA) by v klinickej praxi mala nahradiť lieky Spinraza (NUS) a Evrysdi (RIS). NUS sa podáva intratekálne v priebehu prvých 63 dní 4x, potom každé 4 mesiace. ONA má oproti NUS výhodu jednorazového intravenózneho podania oproti pravidelnému intratekálnemu podaniu formou lumbálnej punkcie. RIS sa užíva perorálne každý deň. Celkový vplyv na organizačnú záťaž pacienta liečeného liekom Zolgensma oproti Spinraze je redukovaný na minimum. Oproti pacientom užívajúcim Evrysdi je vyššia organizačná záťaž najmä pred podaním a pri podaní lieku Zolgensma, no potom je z dôvodu jednorazového podania minimálna.

Bez ohľadu na to, či bol pacient liečený ONA, NUS alebo RIS musí absolvovať pravidelné lekárske prehliadky. Podľa OMD a SAZCH sú dôležitou súčasťou manažmentu pacienta fyzioterapie.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia môže liek predpísať neurológ. Pre úhradu liečby musí, podľa návrhu indikačného obmedzenia, pacient mať hmotnosť do 13,5 kg; $\text{satO}_2 \geq 92\%$ bez ventilačnej podpory; nesmie mať trvalú tracheostómiu alebo vyžadovať neinvazívnu podporu ventilácie viac ako 16 denne počas po sebe nasledujúcich 14 a viac dní (okrem obdobia akútneho ochorenia alebo potreby perioperačnej ventilácie); hepatálne, renálne a krvné testy (hemoglobín, leukocyty, trombocyty) musia byť v norme a zároveň titer AAV9 protilátok musí byť menší ako 1:50. Pacient zároveň musí byť negatívny na vírus HIV a hepatitídu B alebo C, netrpieť symptomatickou kardiomyopatiou a záchvatovým ochorením.

Po liečbe ONA DR navrhuje nehradiť ďalšiu liečbu ovplyvňujúcu produkciu SMN proteínu na genetickej úrovni.

Zároveň navrhuje, aby hradenie liečby podliehalo predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Klinický odborník sa vyjadril, že by nové liečivo malo byť predpisované detskými neurológmi alebo špecialistami na predmetné ochorenie. Zároveň nevylúčil možnosť následnej liečby NUS alebo RIS pokiaľ nebude na liečbu ONA pacient dostatočne reagovať. Hlavný odborník na detskú neurológiu a špecialisti z neurologických centier v Bratislave, Banskej Bystrici a Košíc neodporúčajú podávanie následnej liečby s podobným mechanizmom účinku

(zvyšovanie produkcie SMN proteínov) dokým nebude dostatok dát o bezpečnosti a účinnosti takéhoto liečebného postupu.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Podľa OMD a SAZCH zákonní zástupcovia očakávajú, že liečba ochorenie zastaví, niektorí očakávajú, že liečba ich deťom zabezpečí takmer zdravý život s minimálnymi zdravotnými obmedzeniami, preto je pre nich dôležité, aby ich dieťa dostalo liečbu čím skôr, ideálne pred nástupom syndrómov.

Rodiny pacientov, ktorí dostali ONA si uvedomujú, že zlepšenie zdravotného stavu závisí od stavu, v ktorom liečbu dostali. Týmto pacientom sa však podľa ich zákonných zástupcov výrazne zlepšil zdravotný stav oproti tomu počiatočnému. Priebeh choroby bol u každého z pacientov iný, a preto aj dosiahnuté výsledky sú rozdielne – od schopnosti rozprávať, predĺženia času sedenia, skrátenia potreby umelej pľúcnej ventilácie, až po schopnosť sedieť vo vozíku resp. samostatný pohyb na vozíku alebo schopnosť stáť s oporou. Zlepšenie zdravotného stavu môže mať v konečnom dôsledku pozitívny vplyv na denné aktivity pacientov a ich rodín, menšiu potrebu ošetrovateľskej a opatrovateľskej starostlivosti s možnosťou jedného rodiča pracovať na plný úväzok, lepšie prosperovanie detí a nižšiu potrebu dodatočnej zdravotnej starostlivosti.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Podľa OMD a SAZCH je dostupnosť všetkých možností liečby dôležitá pre výber lieku odborníkom tak, aby pacient čo najviac benefitoval. Ďalej uviedli, že nedostupnosť niektorej konkrétnej liečby je nevýhodou, pretože dostáva pacientov a ich rodiny pod tlak, či by práve tá liečba, ktorá nie je dostupná, nebola účinnejšia.

Liečba ONA má byť podľa navrhovaného indikačného obmedzenia podávaná na Klinike detskej neurológie LF UK a NÚDCH v Bratislave, na II. Detskej klinike SZU DFN v Banskej Bystrici a Oddelení detskej neurológie DFN Košice. Pre časť pacientov je preto nevyhnutné aj dlhšie cestovanie za liečbou. Nakoľko sa jedná o jednorazové podanie, nepredpokladáme, že by sa niektorí pacienti nedostali k liečbe kvôli cestovným nákladom.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

OMD a SAZCH uvádzajú, že skúsenosti s liečbou na dlhodobej úrovni nie sú vo svete známe. Predpokladajú však, že liečba umožní pacientom vzdelávať sa (čo môže zvýšiť budúce šance pacientov uplatniť sa na trhu práce), nakoľko intelekt pri tejto diagnóze postihnutý nie je.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Podľa OMD a SAZCH by mali zákonní zástupcovia pacientov v čase zvažovania liečby dostať od lekárov plán liečby, ktorý by obsahoval všetky potrebné informácie o manažmente pacienta pred a po liečbe, dôležitosti dodržiavania liečebného režimu a pravidelného absolvovania fyzioterapií. Pacientom a ich zákonným zástupcom by zároveň pomohla dostupná odborná zdravotná pomoc (napr. telefonická podpora/aplikácia).

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005) [4]

Liek Zolgensma sa má podľa navrhovaného indikačného obmedzenia podávať detským pacientom s hmotnosťou do 13,5 kg [1]. Podľa SPC je dávkovanie identifikované pre deti s hmotnosťou až do 21 kg, no s liečbou pacientov vo veku 2 rokov a starších alebo s telesnou hmotnosťou vyššou ako 13,5 kg sú obmedzené skúsenosti. Bezpečnosť a účinnosť ONA u týchto pacientov neboli stanovené.

Bezpečnosť a účinnosť ONA u predčasne narodených novorodencov pred dosiahnutím gestačného veku donoseného dieťaťa neboli stanovené.

Keďže SMA vedie k progresívnemu a nevratnému poškodeniu motorických neurónov, prínos ONA u symptomatických pacientov závisí od stupňa záťaže ochorením v čase liečby, pričom skoršia liečba vedie k potenciálne väčšiemu prínosu. Ošetrojúci lekár si má byť vedomý, že prínos liečby je významne znížený u pacientov s výraznou svalovou slabosťou a respiračným zlyhaním, u pacientov na permanentnej ventilácii a u pacientov, ktorí

nie sú schopní prehľtať. Profil prínosu a rizika ONA u pacientov s pokročilou SMA, udržiavaných nažive pomocou permanentnej ventilácie a bez schopnosti prosperovať, nie je stanovený.

Nie sú k dispozícii údaje o použití počas gravidity alebo dojčenia u ľudí a štúdie fertility alebo reprodukcie na zvieratách sa neuskutočnili.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informovaného súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Udelenie súhlasu za neplnoleté a pre rozhodovanie nespôsobilé osoby (I0034)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov a spočívajú vo vymedzení pojmu neplnoletá a nespôsobilá osoba, ako i okruhu osôb, ktoré môžu byť o zdravotnom stave neplnoletého či nespôsobilého informované a za akých podmienok. Cieľom by malo byť uchopenie problematiky jednanja za inú osobu (pacienta) a právne dôsledky neudelenia súhlasu za neplnoleté a nespôsobilé osoby, ako i možnosti právnej ochrany takýchto osôb.

7.4.3. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 – 4, 7):	MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 – 6):	Daniel Kozák, M.Sc.
Autor (kapitoly 1 – 4, 6, 7):	Mgr. Zuzana Majerčíková, PhD.
Autor (kapitoly 5 – 6):	Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Podpora

Interná kontrola:	Daniel Kozák, M.Sc.; MUDr. Matej Palenčár
Klinickí odborníci:	[REDACTED]
Pacientske organizácie:	[REDACTED], Organizácia muskulárných dystrofií v SR (OMD v SR) [REDACTED], Slovenská aliancia zriedkavých chorôb (SAZCH)

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Majercikova Z., Seliga L., Kozak D., Palencar M.; Liečivo onasemnogén abeparvovek (Zolgensma) na liečbu pacientov s 5q spinálnou muskulárnou atrofiou (SMA) s bialeickou mutáciou v géne *SMN1* a klinicky diagnostikovanou SMA 1. typu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 29/A; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Zolgensma a jeho prílohy; ID konania 26956; dostupné 12/2022 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26956>
- [2] Bodamer A O: Spinal muscular atrophy In UpToDate 2022; použité v 12/2022; dostupné 12/2022 z odkazu: https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=spinal%20muscular%20atrophy&source=search_result&selectedTitle=1~59&usage_type=default&display_rank=1#H115572970
- [3] Thomas W Prior, PhD, FACMG, Meganne E Leach, MSN, PNP, and Erika Finanger, MD (posledná aktualizácia 12/2020), Spinal Muscular Atrophy, dostupné 12/2022 z odkazu: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>
- [4] EMA; Zolgensma – informácie o produkte; dostupné 1/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_sk.pdf
- [5] EMA; Zolgensma – EU/3/15/1509: Orphan designation for the treatment of spinal muscular atrophy; dostupné 1/2023 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-15-1509>
- [6] EMA; Spinraza – informácie o produkte; dostupné 1/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_sk.pdf
- [7] EMA; Evrysdi – informácie o produkte; dostupné 1/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_sk.pdf
- [8] ZKL 1.1.2023 – 31.1.2023 časť B, indikačné obmedzenia; dostupné online 1/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202301>
- [9] Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):1-13. doi:10.3233/JND-190424.
- [10] NICE Guidance; Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy, Highly specialised technologies guidance Reference number: HST15; dostupné 1/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst15>
- [11] SÚKL; Zolgensma, Ceny a úhrady; dostupné 1/2023 z odkazu: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238983&tab=prices>
- [12] Glanzman AM, Mazzone E, Main M, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(3):155-161. doi:10.1016/j.nmd.2009.11.014.
- [13] Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III (ed 3) (Bayley-III); dostupné 01/2023 z odkazu: <https://www.apta.org/patient-care/evidence-based-practice-resources/test-measures/bayley-scales-of-infant-and-toddler-development-iii-ed-3-bayley-iii>
- [14] HINE-2; dostupné 01/2023 z odkazu: <https://www.mysmateam.com/resources/what-is-the-hine-2-motor-test-for-sma>
- [15] WHO MGRS; dostupné 01/2023 z odkazu: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/who-multicentre-growth-reference-study>
- [16] klinická štúdia START; dostupné 01/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02122952>
- [17] klinická štúdia STRIVE-US; dostupné 01/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277>
- [18] klinická štúdia STRIVE-EU; dostupné 01/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461289>
- [19] klinická štúdia STRIVE-AP; dostupné 01/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03837184>
- [20] klinická štúdia LT-001; dostupné 01/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421977>
- [21] klinická štúdia LT-002; dostupné 01/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042025>
- [22] Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1706198.
- [23] Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(4):284-293. doi:10.1016/S1474-4422(21)00001-6.
- [24] Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol.* 2021;78(7):834-841. doi:10.1001/jamaneurol.2021.1272.
- [25] Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, et al. AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(3):307-317. doi:10.3233/JND-190403.
- [26] Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):832-841. doi:10.1016/S1474-4422(21)00251-9.
- [27] Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017;82(6):883-891. doi:10.1002/ana.25101.
- [28] Wang C, Finkel R, Bertini E, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22:1027-1049.
- [29] Bischof M, Lorenzi M, Lee J, Druyts E, Balijepalli C, Dabbous O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(10):1719-1730. doi:10.1080/03007995.2021.1947216.
- [30] klinická štúdia ENDEAR; dostupné 02/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193074>
- [31] klinická štúdia SHINE; dostupné 01/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594124>
- [32] Ribero VA, Daigl M, Martí Y, et al. 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;11(5):347-370. doi:10.2217/ce-2021-0216.

- [33] klinická štúdia FIREFISH; dostupné 01/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482>
- [34] Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(2):132-145. Published 2016 Jan 21. doi:10.1002/acn3.283.
- [35] kohorta 1; Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*. 2022;28(7):1381-1389. doi:10.1038/s41591-022-01866-4.
- [36] klinická štúdia SPR1NT; dostupné 12/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099>
- [37] Day JW, Mendell JR, Mercuri E, et al. Clinical Trial and Postmarketing Safety of Onasemnogene Abeparvovec Therapy [published correction appears in *Drug Saf*. 2022 Feb;45(2):191-192]. *Drug Saf*. 2021;44(10):1109-1119. doi:10.1007/s40264-021-01107-6.
- [38] SUKL, oznamy držiteľov registrácie; dostupné 02/2023 z odkazu: https://www.sukl.sk/buxus/docs/Bezpecnost_liekov/OznamyDrzitelov/DHPC_Zolgensma_akutne_zlyhanie_pecene_14-02-2023.pdf
- [39] SMC; Zolgensma – onasemnogene abeparvovec 2×10^{13} vector genomes/mL solution for infusion (Zolgensma®); dostupné 2/2023 z odkazu: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-full-smc2311/>
- [40] ZIN; Zolgensma - Relative effectiveness report onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) for the treatment of patients with 5q spinal muscular atrophy (SMA) with a bi-allelic mutation in the SMN1 gene and a clinical diagnosis of SMA type 1 or up to three copies of the SMN2 gene vydané 1.4.2021.
- [41] NCPE; Zolgensma - Executive summary Zolgensma Beneluxa (Ireland) Final Version; Onasemnogene abeparvovec for the treatment of patients with 5q SMA with a bi-allelic mutation in the SMN1 gene and a clinical diagnosis of SMA Type 1, or patients with 5q SMA with a bi-allelic mutation in the SMN1 gene and up to 3 copies of the SMN2 gene; dostupné 2/2023 z odkazu: <http://www.ncpe.ie/drugs/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-hta-id-20021/>
- [42] CADTH; Zolgensma – Recommendation and reasons, CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation; dostupné 2/2023 z odkazu: <https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec>
- [43] NICE; Zolgensma – committee papers Highly Specialised Technology [HST15]; Highly Specialised Technology Evaluation Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy [ID1473] dostupné 01/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/history>
- [44] CADTH; Zolgensma – Clinical Report, CADTH Common Drug Review Clinical Review Report Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma); dostupné 2/2023 z odkazu: <https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec>
- [45] Baranello G, Gorni K, Daigl M, et al. Prognostic Factors and Treatment-Effect Modifiers in Spinal Muscular Atrophy. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(6):1435-1454. doi:10.1002/cpt.2247.
- [46] STRIVE-AP; Novartis Clinical Trial Results; dostupné 2/2023 z odkazu: <https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=17903>
- [47] klinická štúdia RESPOND; dostupné 2/2023 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04488133>
- [48] klinická štúdia ENDEAR; dostupné 2/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193074>
- [49] Baranello G, Darras BT, Day JW, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2021;384(10):915-923. doi:10.1056/NEJMoa2009965.
- [50] Gregoret C, et al., Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics*. 2013. 131(5): p. e1509-14.
- [51] Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1713-22.
- [52] Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54:179-185. doi:10.1002/ppul.24203.
- [53] Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, et al. AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6:307-317. doi:10.3233/JND-190403.
- [54] Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, et al. Impact of age and motor function in a phase 1/2A study of infants with SMA type 1 receiving single-dose gene replacement therapy. *Pediatr Neurol*. 2019;98:39-45. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.005.
- [55] Day JW, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(4):284-93.
- [56] AveXis. AVXS-101-CL-303. CSR. Phase 3, Open-label, single-arm, single-dose gene replacement therapy clinical trial for patients with spinal muscular atrophy type 1 with one or two SMN2 copies delivering AVXS-101 by intravenous infusion. 31 MAR 2020. . 2020.
- [57] Finkel, R.S., et al., Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*, 2017a. 377(18): p. 1723-1732.
- [58] Finkel, R. et al. Longer-term assessment of nusinersen safety/efficacy in infantile-onset spinal muscular atrophy: interim analysis of SHINE. . *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2018.
- [59] Castro, D., et al. Longer-term Assessment of the Safety and Efficacy of Nusinersen for the Treatment of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): An Interim Analysis of the SHINE Study. Poster presented at the American Academy of Neurology, April 21-27, 2018. Los Angeles, California, USA. . 2018. : s.n.
- [60] Castro, D., et al., Nusinersen in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results from Longer-term Treatment from the Open-label SHINE Extension Study (1640). *Neurology*, 2020. 94(15 Supplement): p. 1640.
- [61] Baranello et al. 2021 Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy; DOI: 10.1056/NEJMoa2009965.
- [62] Kolb, S.J., et al., Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*, 2017. 82(6): p. 883-891.
- [63] Zerres, K., et al., A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci*, 1997. 146(1): p. 67-72.
- [64] Podiel žien na svete: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL.FE.ZS>.

-
- [65] Novartis, Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAICs) of Zolgensma vs. Evrysdi and Spinraza in Spinal Muscular Atrophy (SMA) Type 1.
 - [66] https://www.sukl.sk/buxus/docs/Bezpecnost_liekov/OznamyDrzitelov/DHPC_Zolgensma_akutne_zlyhanie_pecene_14-02-2023.pdf
 - [67] Thompson, R., et. al., The Utility of Different Approaches to Developing Health Utilities Data in Childhood Rare Diseases and A Case Study in Spinal Muscular Atrophy (SMA). Value in Health, 2017. 20(9): p. A725-A726.
 - [68] Tappenden P, H.J. et al., Nusinersen for treating spinal muscular atrophy: A Single Technology Appraisal. School of Health and Related Research (ScHARR). . 2018.
 - [69] Ara, R. and J.E. Brazier, Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health, 2010. 13(5): p. 509-18.
 - [70] ZKL MZ SR; dostupné 3/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
 - [71] Ondrušová, M., Kolníková, M., Bónová, M.: Vybraný manažment liečby a nákladovosť pri spinálnej muskulárnej atrofii u detských pacientov na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2022.
 - [72] WHO, <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>.
 - [73] Databáza jednotkových nákladov; dostupné 3/2023 z odkazu: <https://health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
 - [74] Žiadosť o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Spinraza (ID konania: 12920) dostupné 3/2023 z odkazu: <http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/12920>.
 - [75] Žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny lieku Spinraza (ID konania: 19490); dostupné 3/2023 z odkazu: <http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/19490>.
 - [76] Martina Ondrušová, Miriam Kolníková, Katarína Okáľová, Eva Lazarová, Martin Suchanský, Monika Maronová: Deskriptívne epidemiologické ukazovatele pacientov so spinálnou muskulárnou atrofiou na Slovensku. Pharm-In 2020. Vydané ako elektronická publikácia. www.pharmin.sk, 2020; dostupné 3/2023 z odkazu: <https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/deskriptivne-epidemiologicke-ukazovatele-pacientov-so-spinalnou-muskularnou-atrofiou-na-slovensku/>
 - [77] Martina Ondrušová, Miriam Kolníková, Martina Bónová: Deskriptívne epidemiologické ukazovatele pacientov so spinálnou muskulárnou atrofiou na Slovensku-aktualizácia 2021. Pharm-In 2021. dostupné 3/2023 z odkazu: <https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/deskriptivne-epidemiologicke-ukazovatele-pacientov-so-spinalnou-muskularnou-atrofiou-na-slovensku-2/>
 - [78] Skriningové centrum novorodencov SR v DFNSP BB: Pilotná štúdia SMA a SCID, dostupné 12/2022 z odkazu: <https://www.detskanemocnica.sk/pilotna-studia-sma-scid>
 - [79] Skriningové centrum novorodencov SR v DFNSP BB: Pilotná štúdia SMA a SCID, dostupné 12/2022 z odkazu: <https://www.detskanemocnica.sk/pilotna-studia-sma-scid>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka

Indikácia A: Liečivo onasemnogén abeparvovek (Zolgensma) na liečbu pacientov s 5q spinálnou muskulárnou atrofiou (SMA) s bialelickou mutáciou v géne SMN1 a klinicky diagnostikovanou SMA 1. typu

Indikácia B: Liečivo onasemnogén abeparvovek (Zolgensma) na liečbu presymptomatických pacientov s 5q SMA s bialelickou mutáciou v géne SMN1 až do 3 kópií génu SMN2.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: - Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O vás	
Vaše meno	
Názov organizácie/pracoviska	
Pracovná pozícia	Detský neurológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte): detský neurológ
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos	Indikácia A 1. Neurologický nález zodpovedajúci Dg. SMA, bodové hodnotenie motorických funkcií 2. Zlepšenie bodového hodnotenia, 3. Áno

v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	Indikácia B 1. Výsledkom genetického skríningu, genetického vyšetrenia 2. Dosahovanie mílnikov motorických funkcií ako u zdravých detí 3. Áno
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	Indikácia A 1. Podľa incidencie cca 3-4/ročne 2. Nevieť odpovedať Indikácia B 1. Podľa incidencie cca 3-4/ročne 2.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Liečivo sa ako off label asi neindikuje
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 2.1 V akej miere je dnes pre liečbu pacientov v predmetných indikáciách používaná iba najlepšia podporná liečba (BSC)? 2.2 Nahrádza v nejakom prípade podporná liečba liečbu liekmi Spinraza alebo Evrysdi (indikácia A – oba; indikácia B – Spinraza)? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (ďalšie línie)? 4.1 Je dôvod, aby bola pacientom, ktorým bol podaný liek Zolgensma, podávaná ďalšia chorobu modifikujúca liečba (Spinraza/Evrysdi)? Aký? 5. V akej miere sa pri manažmente SMA využíva tracheostómia v porovnaní s neinvazívnou paliatívnou starostlivosťou?	Indikácia A 1. Pri podozrení na SMA, genetické vyšetrenie 2. 2.1 v dnešnej dobe by sa nemala používať podporná liečba 2.2 nie 3. nie 4. 4.1 podľa štúdií by ďalšia liečba nemala byť indikovaná, ale pri nedostatočnej odpovedi na liečbu, je možné uvažovať od liečbe Spinraza/Evrysdi 5. tracheostómia je indikovaná pri respiračnej insuficiencii Indikácia B 1. Vhodný novorodenecký skrínig, následne doplňujúce genetické vyšetrenie 2. 2.1 nemala by sa používať 2.2 nie 3. 4. 4.1 podľa štúdií by ďalšia liečba nemala byť indikovaná, ale pri nedostatočnej odpovedi na liečbu, je možné uvažovať od liečbe Spinraza/Evrysdi 5. u presymptomatických pacientov by ku tracheostómii nemal dôjsť
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Indikácia A detský neurológ, špecialista na dané ochorenie Indikácia B detský neurológ, špecialista na dané ochorenie
Etické a organizačné aspekty	

H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Indikácia A áno Indikácia B neviem odpovedať, novorodenecký skrining ešte nefunguje celoplošne
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Indikácia A áno Indikácia B áno
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Indikácia A detský neurológ, špecialista na dané ochorenie Indikácia B detský neurológ, špecialista na dané ochorenie
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Liečba liekom Zolgensma je plne indikovaná pri splnení všetkých indikačných kritérií • Najväčší význam vidím hlavne u presymptomatických pacientov • • •	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od klinického odborníka, ktorý by podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.3. Vyjadrenie odbornej verejnosti k následnej liečbe

P.T.

Váž. pán generálny riaditeľ Mgr. Peter Polák, PhD

Sekcia farmácie a liekovej politiky MZ.

P.O.BOX 52

Limbová 2

837 52 Bratislava

VEC: Stanovisko k následnej liečbe liekom onasemnogene abeparvovek (Zolgensma)

Liek Zolgensma patrí medzi tzv. inovatívne lieky podľa zákona 363/2011. Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov. Ministerstvo zdravotníctva momentálne rozhoduje o jeho zaradení do zoznamu kategorizovaných liekov.

V navrhovaných indikačných obmedzeniach je vyjadrenie k následnej liečbe po podaní lieku Zolgensma.

Postoj k ďalšej liečbe po podaní lieku Zolgensma je zo strany špecialistov v centrách (Bratislava, Banská Bystrica a Košice) a hlavného odborníka za detskú neurológiu nasledovný: neodporúčame podávanie inej genetickej liečby s podobným mechanizmom účinku, zvyšujúcej produkciu SMN proteínu dovtedy, pokiaľ nebude dostatok dát o bezpečnosti a účinnosti takého liečebného postupu.

V Bratislave, dňa 17.3.2023

S pozdravom,

doc. MUDr. Mária Kolníková, PhD.

Hlavný odborník MZ SR pre pediatrickú neurológiu

Predseda neuropediatickej sekcie pri Slovenskej neurologickej spoločnosti SLS

Neuropediatická sekcia (032 20)
Slovenskej neurologickej spoločnosti
organizačná zložka
Slovenskej lekárskej spoločnosti

9.4. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Spojený vstup patientskych organizácií OMD v SR a SAZCH

Liečivo onasemnogén abeparvovek (Zolgensma) na liečbu pacientov s 5q spinálnou muskulárnou atrofiou (SMA) s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* a klinicky diagnostikovanou SMA 1. typu (Pacienti, ktorým sa ochorenie prejavilo do 6 mesiacov od narodenia)

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

O vás	
Vaše meno	██████████ / ██████████
Názov organizácie	Organizácia muskulárných dystrofií v SR (OMD v SR)/Slovenská aliancia zriedkavých chorôb (SAZCH)
Pracovná pozícia	██████████ / ██████████
Krátky opis organizácie	Pacientska organizácia pre pacientov s nervovosvalovými chorobami/Strešná pacientska organizácia pre pacientov so zriedkavými chorobami
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Rozhovorom s pacientami telefonicky
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0002 Keby mal zákonný zástupca pacienta/pacient porovnať život bez choroby so životom s ochorením, je veľmi odlišný? Spôsobilo ochorenie tak výraznú zmenu (oproti zdravému stavu), že zákonný zástupca pacienta/pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Život bez ochorenia a s ochorením je zásadne odlišný, nakoľko ide o závažné, život ohrozujúce ochorenie. Ochorenie je vrodené a vo väčšine prípadov pacienti a ich rodiny nezažili „zdravý“ život. V porovnaní so zdravými deťmi si tieto deti vyžadujú intenzívnu ošetrovateľskú a opatrovateľskú náročnú 24 hodinovú starostlivosť. Pacient/zákonný zástupca potrebuje pomoc pediatra a následne neurológa so skúsenosťami s liečbou SMA (univerzitné a fakultné nemocnice). V prípade komplikovaných prípadov sa ochorenie prejaví krátko po narodení a dieťa potrebuje okamžitú starostlivosť ARO, gastroenterológa, pneumológa. Môžu nastať ťažkosti pri prehltaní, chýba sací reflex, sú časté infekty horných a dolných dýchacích ciest, ktoré sa komplikujú zápalom pľúc.

H0002 Čo zažívajú zákonní zástupcovia/opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Zabezpečujú starostlivosť príbuzní, alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (rodič, starý rodič,...)? A ako sa zmenil jeho život (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo rodičia/opatrovníci popisujú resp. uvádzajú.	Ak sú príznaky ochorenia prítomné krátko po narodení (dieťa sa nevie prisasť, je hypotonické, má problémy so samostatným dýchaním), je to úzkosť, strach zo smrti dieťaťa. Kým neexistovala liečba, táto diagnóza bola smrteľná a rodičia zažívali stratu už v rannom veku dieťaťa, väčšinou z dôvodu akútneho respiračného zlyhania. Starostlivosť zabezpečujú predovšetkým najbližší príbuzní, ide o novorodenca, čiže matka a otec. Rodine môžu pomáhať aj ďalšie osoby z blízkej rodiny, ale závisí to od zdravotného stavu dieťaťa, ak je komplikovaný, väčšinou si iní príbuzní alebo blízke osoby netrúfajú plnohodnotne sa o dieťa postarať (treba odsávať dieťa, nastavovať prístroje, polohovanie, kŕmenie, obsluha PEGu a pod.). Narodenie dieťaťa s týmto ochorením si vyžaduje maximálnu starostlivosť, minimálne jednej osoby na 24hodín, nielen počas trvania rodičovskej dovolenky. Je potrebná intenzívna pomoc aj ďalších osôb z okolia (najmä starí rodičia, súrodenci, blízki priatelia), o to viac, ak sú v rodine ďalší, hoci zdraví súrodenci. Ak takáto nie je, rodina je veľmi zaťažená a môže mať aj z toho plynúce zdravotné problémy (úzkostné stavy, strachy, celkové vyčerpanie organizmu) a vzťahové problémy. Z dôvodu tejto ťažkej situácie pre rodičov nie je priestor na riešenie svojich zdravotných problémov (napr. plánovaný zákrok, a pod.) a dostatok času a podpory na vyrovnanie sa s touto životnou situáciou.
Diagnostika a cesta pacienta	
A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá stanovenie diagnózy od prejavu sa prvých príznakov?	V minulosti, keď bola SMA neliečiteľná, deti boli v ohrození života a mnohé aj zomreli, kým im bola geneticky potvrdená diagnóza. Príchod liečby spôsobil zvýšenie povedomia u odbornej verejnosti, pacienti sa rýchlejšie dostávajú do špecializovaných pracovísk pre nervovosvalové choroby, kde SMA jednou zo zvažovaných diagnóz a potvrdí sa oveľa skôr. Svečia o tom aj nedávne prípady, keď sa podarilo potvrdiť dg do dvoch týždňov od času, kedy pediater vyslovil podozrenie na SMA. Aktuálne, ak by dieťa bolo identifikované v novorodeneckom skríningu, do troch týždňov by mohlo padnúť rozhodnutie o možnostiach liečby (ako je tomu napr v susednej ČR alebo Maďarsku).
A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia: 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?	1. Liečba prebieha v špecializovaných pracoviskách, riadi ju neurológ so skúsenosťami s liečbou s SMA, predovšetkým detské univerzitné/fakultné nemocnice v Bratislave, Banskej Bystrici a Košiciach. Spolupracuje so špecialistami: pneumológ, gastroenterológ, ortopéd, fyzioterapeut, vid' SMA sprievodca. Kontroly prebiehajú v polročných intervaloch, prípadne častejšie, záleží od pridružených ťažkostí a potrieb pacienta, pretože pacienti sa navzájom líšia. 2. Lieky na lekársky predpis pacienti užívajú len v súvislosti infekciami alebo inými problémami, ktoré sa u týchto detí môžu vyskytnúť častejšie v dôsledku väčšej zraniteľnosti. Zákonný zástupcovia posilňujú imunitu pacientov (vitamín D, C, imunoglobulíny). V súvislosti SMA pacienti však majú vyššie nároky na zdravotnícke pomôcky, (neinvazívna pľúcna ventilácia, kašlací asistent, PEG, korzety, ortézy na končatiny a cvičenie) 3. Skúsenosť pacientov a ich rodín s liečbou je dobrá, napriek tomu sa niektorí nevyhli problémom, napríklad zvýšené pečeneové testy, obličkové testy, cukrovka, problémy s trávením, bolesť hlavy, hnačky, vracanie a z nich vyplývajúce komplikácie.

H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?	Myslíme si, že v súčasnosti môžu mať problém s dostupnosťou terapie pacienti a rodiny z ťažšieho sociálneho prostredia alebo z vylúčených komunít alebo pacienti, ktorí z nejakého dôvodu nie sú vhodní na liečbu (obličky, pečeň, priebeh ochorenia a pod.) K lepšiemu prístupu by pomohla odborná zdravotná pomoc – podpora a sprevádzanie zdravotníckym pracovníkom s dostatkom praktických skúseností (telefonická podpora), ako aj dostatok informácií v písomnej forme. Informácie by mali obsahovať čo liečba zahŕňa, vrátane zabezpečenia zvýšených hygienických nárokov počas prvých troch mesiacov po aplikácii lieku, praktické inštrukcie ako sa majú rodiny na toto obdobie pripraviť, čo konkrétne je potrebné zabezpečiť, akú čistotu prostredia, aký zdravotnícky materiál a prístrojové vybavenie.
Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	
H0100 Ak zákonní zástupcovia pacienta/pacienti o hodnotenom liečive už počuli, aké majú od neho očakávania? Čo si myslia, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?	Zákonní zástupcovia a rodiny očakávajú, že liečba ochorenie zastaví a vytvorí sa priestor na zlepšenie niektorých schopností. Vnímajú silnú potrebu intenzívneho tréningu a fyzioterapie (napr. prehĺtanie, samostatné dýchanie/skrátenie času na umelej pľúcnej ventilácii, rozprávanie, samostatný sed, predlžuje sa čas keď dieťa udrží hlavičku bez opory). Niektorí rodičia a rodiny očakávajú od liečby takmer zdravý život s minimálnymi zdravotnými obmedzeniami. Aj preto je pre nich dôležité, aby mali deti liečbu dostatočne skoro, ako uviedli rodičia, ešte pred nástupom symptómov). Za najväčšiu výhodu považujú, že dieťa získa šancu žiť zdravší život. Pre pacientov a ich rodiny je veľmi dôležité, aby na Slovensku boli dostupné všetky typy liečby, a aby mal lekár možnosť vysloviť odborný názor, z ktorej konkrétnej liečby by pacient mohol čo najlepšie profitovať. Nedostupnosť niektorej konkrétnej liečby je nevýhodou a dostáva pacientov a ich rodiny pod tlak, či by práve tá liečba, ktorú nemá dostupnú, nebola účinnejšia.
D0017 Majú pacienti skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie, alebo na výnimku? Akú? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i>	Všetci pacienti a ich rodiny, ktorí na Slovensku liečbu dostali zaznamenali zlepšenie a sú si vedomí, že toto zlepšenie sa odvíja od stavu, v ktorom liečbu dostali. Priebeh choroby bol u každého z pacientov iný a preto aj dosiahnuté výsledky sú rozdielne, od schopnosti rozprávať, predĺženia času sedenia, skrátenia potreby umelej pľúcnej ventilácie, až po schopnosť usieť vo vozíku resp. samostatný pohyb na vozíku alebo schopnosť stáť s oporou.
C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré majú zákonní zástupcovia pacienta/pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo je vnímané ako riziko?	Pacienti a ich rodiny majú rešpekt z poškodenia pečene a kortikosteroidovej liečby ako aj tráviacich problémov, ktoré sa vyskytli v súvislosti s aplikáciou lieku.
H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je podľa Vás potrebné komunikovať so zákonnými zástupcami pacienta, aby maloletý mohol podstúpiť liečbu hodnoteným liečivom, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára	Pacienti a ich rodiny by mali v čase, keď sa liečba zvažuje, dostať plán liečby. Plán liečby by mal obsahovať aké typy prípravných vyšetrení pacient absolvuje, aká bude aplikácia liečiva, čo všetko sa bude diať po aplikácii, kedy a ako budú vedieť, že liečba bola účinná, čo v prípade ak liečba nezaberie, či v takomto prípade budú mať dostupnú inú liečbu... Ak liečba zaberie, ako bude prebiehať ich život ďalej, čo všetko je súčasťou liečebného režimu, aby bola liečba čo najviac efektívna (pravidelná fyzioterapia

a aby chodili s maloletým na kontroly tak ako je to potrebné?	na pracovisku so skúsenosťami s SMA) prípadne aké obmedzenia v ďalšom živote budú mať (očkovanie živými vakcínami, kolektív a pod.) Pacientom a ich rodinám by k lepšiemu prístupu k liečbe pomohla odborná zdravotná pomoc – podpora a sprevádzanie zdravotníckym pracovníkom s dostatkom praktických skúseností napr. aj telefonická podpora alebo IT aplikácia. Dôležitý je aj dostatok informácií v písomnej forme, čo liečba zahŕňa, prečo je dôležité dodržiavať liečebný režim a pravidelnú fyzioterapiu.
H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	Myslíme si, že v súčasnosti môžu mať problém s dostupnosťou terapie pacienti a ich rodiny pochádzajúce z ťažšieho sociálneho prostredia, z vylúčených komunít alebo pacienti, ktorí z nejakého dôvodu nie sú vhodní na liečbu (obličky, pečeň, priebeh ochorenia a pod.)
Spoločenské aspekty liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta v budúcnosti pracovať?	Takéto skúsenosti zatiaľ neexistujú ani vo svete. Liečba umožní deťom pacientom vzdelávať sa, čím sa zvyšuje pravdepodobnosť úspešného uplatnenia na trhu práce. Ochorenie nepostihuje intelekt, deti sú veľmi bystré, jazykovo zdatné a podľa rodičov viaceré sú bilingválne.
D0016 Aký bude mať vplyv podanie hodnoteného liečiva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	Áno, očakávame. V prospech hovoria aj skúsenosti slovenských pacientov a ich rodín, ktorí mali možnosť sa liečiť. Títo pacienti a ich rodiny zaznamenali výrazné zlepšenie oproti počiatočnému stavu. Priebeh choroby bol u každého z pacientov iný a preto aj dosiahnuté výsledky sú rozdielne, od schopnosti rozprávať, predĺženia času sedenia, skrátenia potreby umelej pľúcnej ventilácie, až po samostatnejší pohyb na vozíku alebo schopnosť stáť s oporou. Tieto zlepšenia majú výrazne kladný vplyv na denné aktivity pacientov a celej rodiny, deti môžu navštevovať kolektív rovesníkov, aspoň jeden z rodičov môže pracovať na plný úväzok.
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov alebo spoločnosť atď.?	Medzi prínosy patrí menšia potreba ošetrovateľskej a opatrovateľskej starostlivosti, väčšia samostatnosť detí úmerne svojmu veku, nižšia odkázanosť na pomoc a zdravotnícke pomôcky, čo pre spoločnosť znamená nižšie náklady na dodatočnú zdravotnú starostlivosť.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Ak je čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.	Napriek tomu, že pacienti dostali vysoko nákladovú liečbu, v súčasnosti nemajú nárok na dlhodobú špecializovanú fyzioterapiu z verejného zdravotného poistenia. Tieto rodiny sú pod veľkým tlakom na získavanie potrebných zdrojov na túto službu (verejné zbierky, dary od nadácií, dve percentá a pod.). Skutočnosť, že sa verejnosť alebo tretí sektor opakovane podieľa na financovaní týchto špecializovaných služieb môže spôsobiť nedôveru voči účinnosti lieku a znižovať dôveru v liečbu ako takú aj pre iné diagnózy. Takáto situácia môže u verejnosti vzbudzovať nedôveru v zdravotný systém.
Hlavná správa	

Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás ťažké, požiadajte niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.

- Je potrebné systematicky podporovať multidisciplinárnu starostlivosť v špecializovaných centrách – na pracoviskách so skúsenosťami s liečbou SMA. Pre pacientov a ich rodiny je dôležité, aby starostlivosť zabezpečovali špecialisti so skúsenosťami s SMA (tzv. „centrová starostlivosť“), ktorí majú prístup k všetkým liečebným možnostiam a dokážu erudovane rozhodnúť, ktorá je pre daného pacienta vhodná. Pacienti sú si vedomí, že skoré nasadenie vhodnej liečby výrazne znižuje náklady na dodatočnú zdravotnú starostlivosť. Pacienti a rodiny oceňujú vznik multidisciplinárnych tímov, vnímajú však aj problémy v ich nedostatočnej podpore a ďalšom rozvoji.
- Zohľadňovanie špecifických nárokov na zdravotnícke potreby a pomôcky (napr. špeciálne korzety, polohovacie stoličky, mechanické vozíky). V súčasnosti pacienti a ich rodiny tieto služby získavajú v zahraničí a na vlastné náklady. Ako uviedol jeden z rodičov, výzvou býva aj základná zdravotná starostlivosť, napr. zubná starostlivosť, pretože bežní zubári nemajú vôbec skúsenosť s ošetrovaním chrupu u detí, ktoré sú odsávané. Týchto špecialistov je potrebné zaradiť do multidisciplinárneho tímu.
- V indikačnom obmedzení pacienti a ich rodiny nesúhlasia s vetou, že liečbou sa vzdávajú akejkoľvek inej génovej liečby. Považujú takéto tvrdenie za diskriminujúce, pretože rozhodnutie sa pre liečbu neznamena, že liečba bude účinná. Ich skúsenosti sú také, že ochorenie je veľmi rôznorodé. Sú si vedomí, že aj v klinických štúdiách boli nezanedbateľné percentá pacientov, ktorí na liečbu vôbec nezareagovali. Na druhej strane z rozhovorov vyplýva, že túto možnosť si vo svojej situácii nemôžu pripúšťať. Zároveň rozhodnutie o liečbe vnímajú ako konsenzus medzi názorom lekára so skúsenosťami s liečbou SMA a rodičmi. Takéto tvrdenie môže obe strany dostať pod nežiaduci tlak. Uviedli tiež príklad pokrvných príbuzných s rovnakou genetickou charakteristikou, ale rozdielnym priebehom. Taktiež vo svete sú údaje o liečbe a priebehu ochorenia obmedzené (bez liečby bolo toto ochorenie smrteľné v rannom veku) a preto nemožno žiadať súhlas s odmietnutím génovej liečby v budúcnosti. V priebehu času môže dôjsť k zmene rôznych skutočností, môžu napríklad pribudnúť ďalšie liečebné metódy. Pacienti by mali mať právo byť liečení na základe najlepšieho vedeckého poznania a táto možnosť by nemala byť odopieraná ani odborníkom.
- Je potrebné, aby sa vytvorili podmienky pre systematickú podporu rozvoja ale aj plnú úhradu za fyzioterapiu v špecializovaných rehabilitačných pracoviskách so skúsenosťami s liečbou SMA.
- Pre pacientov je kľúčové, aby mali dostupné všetky liečebné možnosti.

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

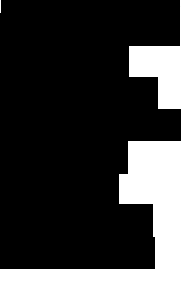
9.5. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.6. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva onasemnogén abeparvovek (ONA) v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 Výziev na opravu cez portál kategorizácie (Výzva na opravu č. 1 bola podaná pre obe indikácie, Výzva na opravu č. 2 sa týkala iba indikácie A). Pri Výzve na opravu č. 2 šlo o poskytnutie možnosti DR vyjadriť sa k zmenám v ekonomickom modeli navrhovaných NIHO. Priebeh komunikácie relevantnej pre predmetné hodnotenie je popísaný v tabuľkách nižšie (Tabuľka 36 a Tabuľka 37). Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Tabuľka 36: Výzva na opravu číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 7.2.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 7.3.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
1. Doplnenie nepriameho porovnania výsledkov účinnosti a bezpečnosti ONA voči komparátorom RIS a BSC.	1. DR poskytol nepriame porovnanie ONA s RIS.	Odpoveď akceptujeme, BSC naďalej nepovažujeme v predmetnej indikácii za komparátora.
2. Doplnenie aktualizovanej MAIC analýzy (Bischoff a kol, 2021) ONA vs. NUS tak, aby obsahovala výsledky od pacientov zo STRIVE-EU a najnovšie dáta z dlhodobých štúdií LT-001 a LT-002 relevantné pre hodnotenú indikáciu.	2. DR predmetné nepriame porovnanie ONA vs. NUS doplnil.	Odpoveď akceptujeme.
3. Doplnenie nepriamych porovnaní do farmako-ekonomického modelu.	3. DR nepriame porovnania do modelu nedoplnil s odôvodnením, že do modelu zahrnul MAIC analýzu Bischoff a kol, 2021 a dodal, že modely sú pripravované globálne a nemusí byť reálne, že súbežne s publikovaním novších podkladov budú aktualizované potrebné dokumenty. Ďalej doplnil, že z kapacitných, organizačných a finančných dôvodov nie je aktualizácia podkladov reálna.	S odpoveďou nesúhlasíme. MAIC analýza neobsahuje dáta od pacientov z európskej štúdie STRIVE-EU, do ktorej bolo zapojených 33 pacientov. Pri takomto zriedkavom ochorení je potrebné použiť všetky dostupné údaje, ktoré sú práve k dispozícii. Rovnako má NIHO za to, že je potrebné pracovať s najaktuálnejšími výsledkami, najmä keď DR pokladá zachovanie prínosu liečby, ktoré je po krátkom sledovaní v ONA štúdiách nejasné. Taktiež DR v modeli nezahrnul nepriame porovnanie voči RIS. DR dodal dokumentáciu ohľadom nepriameho porovnania ONA s RIS, z ktorej vyplýva, 
4. Doplniť najaktuálnejšie dáta vo forme publikácie alebo spracovaných výsledkov zo štúdie LT-002 (pre pacientov zo SPR1NT) z cut-offu 23.5.2022.	4. DR požadované dáta doplnil.	Odpoveď akceptujeme.

Tabuľka 37: Výzva na opravu číslo 2 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 7.2.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 7.3.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
1. Podiel mužov a žien	1. DR akceptuje zmenu za predpokladu, že NIHO objasní svoju preferenciu a doplní zdroje použitých podielov.	Odpoveď akceptujeme. Objasnenie a presný zdroj je rozpísaný v Kapitole 5.2.2.
2. Parametrizácia OS krivky v stave C	2. DR akceptuje zmenu.	Odpoveď akceptujeme.
3. Nezohľadnenie dosiahnutých míľnikov v LT-001/LT-002	3. DR neakceptuje zmenu, pretože predložený model nezahŕňa žiadne míľniky od pacientov, ktorí dostávali následnú liečbu.	Odpoveď akceptujeme. Model sme následne upravili, aby nezohľadňoval túto zmenu (t.j. model zohľadňuje dosiahnuté míľniky zo štúdií LT-001/LT-002.
4. Zohľadnenie poklesu utilít kvôli rastúcemu veku	4. DR akceptuje zmenu.	Odpoveď akceptujeme.
5. Zohľadnenie neverejnej zľavy pri Spinraze	5. DR akceptuje zapracovanie za predpokladu hypotetickej zľavy lieku Spinraza pre ilustratívnu porovnanie (max 30%). DR úroveň zľavy komparátorov nepozná vzhľadom na jej dôvernosť a dodržiavanie pravidiel hospodárskej súťaže. Preto nie je namieste zo strany NIHO požadovať od DR zapracovanie zľavy dohodnutej pre liek Spinraza v modeli predkladanom pri podaní žiadosti, a to ani v hypotetickej výške zľavy.	Odpoveď akceptujeme. Táto zmena bola skôr informatívneho charakteru pre DR, že do modelu bude vstupovať zľava pre Spinrazu. Je nám jasné, že DR zvyčajne nedisponuje výškou zľavy kvôli dôvernosti informácie a teda ju ani nemôže zapracovať do modelu. Napriek tomu pre reálne odzrkadlenie nákladov potrebuje NIHO zohľadniť zľavu vo farmako-ekonomickom modeli.
6. Zohľadnenie nákladov na podanie lieku NUS	6. DR akceptuje zmenu.	Odpoveď akceptujeme.
7. Náklady na liek Evrysdi	7. DR akceptuje zmenu.	Odpoveď akceptujeme.