

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

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

26956 – 26965, 26967 – 26978

ATC skupina:

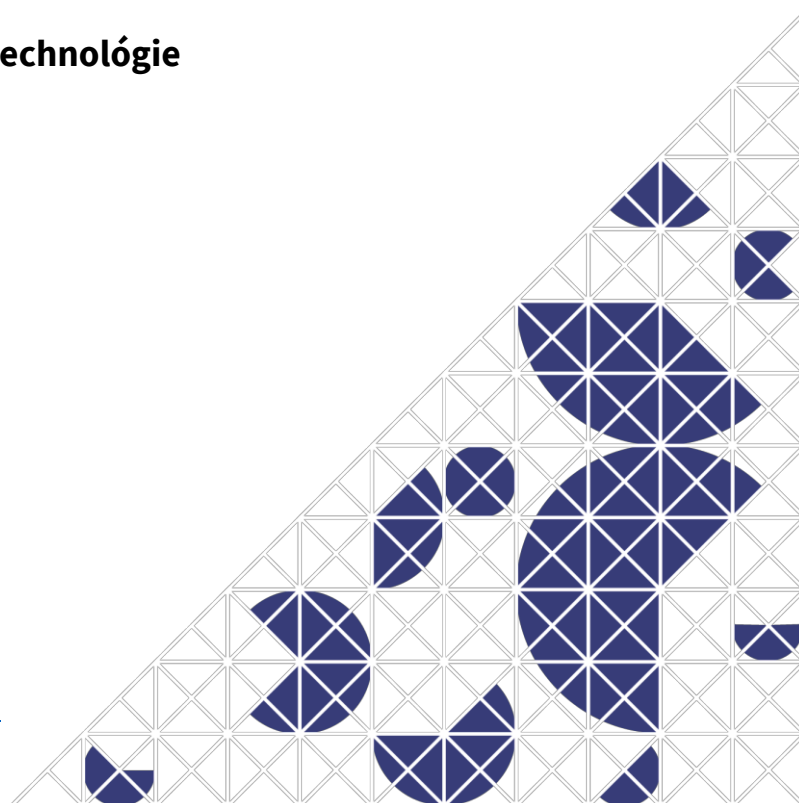
M09AX09

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: 29B/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	14
2.1. Výskumné podotázky.....	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	15
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	15
3. Úvod	17
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	17
3.2. Opis a vlastnosti technológie	20
4. Hodnotenie klinického prínosu	24
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	24
4.2. Klinická účinnosť.....	25
4.3. Bezpečnosť.....	33
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	35
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	39
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	39
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	39
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	55
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	57
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	58
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	58
6.2. Základný scenár predložený DR	58
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	59
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	67
7.1. Etická analýza	67
7.2. Organizačné aspekty	68
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	68
7.4. Právne aspekty.....	69
8. Zdroje.....	72
9. Apendix	74
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....	74
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov.....	76
9.3. Vyjadrenie odbornej verejnosti k následnej liečbe	77

9.4. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	78
9.5. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	82
9.6. Komunikácia s držiteľom registrácie	83

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá (presymptomatickí pacienti)	11
Tabuľka 2: Typy SMA.....	18
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	25
Tabuľka 4: Prehľad pacientov zapojených do klinických štúdií	26
Tabuľka 5: Základné charakteristiky pacientov v štúdiách vybraných pre nepriame porovnanie ONA vs. BSC	27
Tabuľka 6: Základné charakteristiky pacientov s 2 kópiami SMN2 génu v štúdiách ONA a NUS pred a po úprave v MAIC	28
Tabuľka 7: Základné charakteristiky pacientov s 3 kópiami SMN2 génu v štúdiách ONA a NUS pred a po úprave v MAIC	28
Tabuľka 8: Výsledky MAIC analýzy ONA vs. NUS pri dosahovaní motorických míľnikov (doplnené DR po Výzve č. 1) – 2 kópie.....	32
Tabuľka 9: Výsledky MAIC analýzy ONA vs. NUS pri dosahovaní motorických míľnikov (doplnené DR po Výzve č. 1) – 3 kópie.....	32
Tabuľka 10: Scenár s predpokladom o strate dosiahnutých motorických míľnikov u pacientov liečených ONA a NUS	43
Tabuľka 11: Scenár s predpokladom o strate dosiahnutých motorických míľnikov u pacientov, ktorí prestali užívať NUS	43
Tabuľka 12: Strata motorických míľnikov u pacientov liečených BSC	44
Tabuľka 13: Prehľad zdravotných stavov a zdroj pre extrapolácie OS v jednotlivých zdravotných stavoch podľa DR	45
Tabuľka 14: Zdroj pre extrapolácie OS v jednotlivých zdravotných stavoch v NIHO nastavení	45
Tabuľka 15: AIC a BIC kritériá pre parametrizácie OS v HS Sitter.....	47
Tabuľka 16: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre zdravotný stav Sitter podľa NIHO nastavenia	48
Tabuľka 17: AIC a BIC kritériá pre parametrizácie OS v HS Non-sitter (No PAV) u pacientov s 2 kópiami SMN2.....	49
Tabuľka 18: Modelovanie OS pre zdravotný stav Non-sitter (no PAV) v populácii pacientov s 3 kópiami SMN2	50
Tabuľka 19: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre zdravotný stav Non-sitter (PAV)	51
Tabuľka 20: Hodnoty utilít jednotlivých zdravotných stavov vstupujúcich do ekonomického modelu	52
Tabuľka 21: Náklady na manažment pacientov v jednotlivých zdravotných stavoch	53
Tabuľka 22: Výsledky základného scenára predloženého DR	55
Tabuľka 23: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	56
Tabuľka 24: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	56
Tabuľka 25: DR predpoklad počtu pacientov liečených liekom Zolgensma v rokoch 2023 – 2027	58
Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	59
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	59
Tabuľka 28: Cieľová populácia pacientov v prípade dostupnosti novorodeneckého skríningu.....	61
Tabuľka 29: Cieľová populácia pacientov v prípade nedostupnosti novorodeneckého skríningu	62
Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO v prípade novorodeneckého skríningu, rozpočítané na roky	63
Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO v prípade novorodeneckého skríningu, rozpočítané na obdobia.....	64
Tabuľka 32: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO bez novorodeneckého skríningu, rozpočítané na roky	65
Tabuľka 33: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO bez novorodeneckého skríningu, rozpočítané na obdobia	66
Tabuľka 34: Výzva číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.	83

Obrázky

Obrázok 1: Mechanizmus účinku liečiv modifikujúcich ochorenie SMA	23
---	----

Obrázok 2: Dosiachnutie motorických mílnikov presymptomatických pacientov liečených ONA v kohorte 1	30
Obrázok 3: Dosiachnutie motorických mílnikov presymptomatických pacientov liečených ONA v kohorte 2	31
Obrázok 4: Hepatotoxičita zaznamenaná v ONA štúdiách	33
Obrázok 5: Závažné nežiaduce účinky zaznamenané v ONA štúdiách	34
Obrázok 6: Štruktúra predloženého modelu	40
Obrázok 7: Prežívanie pacientov na liečbe v NIHO nastavení	46
Obrázok 8: Modelovanie OS pre zdravotné stavy BRND, Later SMA onset a Delayed walker	46
Obrázok 9: Modelovanie OS pre zdravotný stav Sitter	47
Obrázok 10: Modelovanie OS pre zdravotný stav Sitter podľa NIHO	48
Obrázok 11: Modelovanie OS pre zdravotný stav Non-sitter (no PAV) v populácii pacientov s 2 kópiami SMN2	49
Obrázok 12: Modelovanie OS pre zdravotný stav Non-sitter (no PAV) v populácii pacientov s 3 kópiami SMN2	50
Obrázok 13: Modelovanie OS pre zdravotný stav Non-sitter (PAV)	51

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>Baysian 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	farmako-ekonomický rozbor
HR	pomer rizika (<i>hazard ratio</i>)
HS	zdravotný stav
HTA	hodnotenie zdravotných technológií (<i>health technology assessment</i>)
CHOP INTEND	metóda hodnotenia motorického vývoja (<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>)
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>)
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
MZ	ministerstvo zdravotníctva
NCPE	írsky HTA inštitút (<i>National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland</i>)
NEU	neuroológ
NICE	anglický HTA inštitút (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NIV/NRA	neinvazívna podpora dýchania
NÚDCH	Národný ústav detských chorôb
NUS	nusinersen
OMD	Organizácia muskulárnych dystrofií
ONA	onasemnogén abeparvovek
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
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>)
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

- **vyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Zolgensma v liečbe presymptomatických pacientov s 5q spinálnou muskulárnou atrofiou (SMA) s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* až do 3 kópií génu *SMN2*. Navrhovaná neverejná výška úhrady [REDACTED] € za balenie spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti podľa §7 ods. 2 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 požadovať od držiteľa registrácie (DR) zľavu aspoň vo výške [REDACTED] % z požadovanej úhrady**, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Zolgensma na úrovni [REDACTED] €.
- **Navrhujeme zvážiť doplnenie indikačných obmedzení 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 a postupnú stratu pohybu.** Najčastejšie dochádza k degenerácii motorických neurónov miechy, ktoré sú zodpovedné za chodenie, lozenie, pohyb rúk, hlavy a krku, prehĺtanie a dýchanie. Pri rýchlom záchypte ochorenia a jeho liečbe ešte v presymptomatickom štádiu sa predpokladajú minimálne následky SMA, pretože čím skôr sa s liečbou začne, tým menšie by malo byť poškodenie motorických neurónov. Rodičia/zákonní zástupcovia pre Slovenskú alianciu zriedkavých chorôb a Organizáciu muskulárných dystrofií na Slovensku uviedli, že v prípade podstúpenia liečby presymptomatickej SMA by očakávali, že sa choroba vôbec neprejaví a že ich deti by mali zdravý život.
- V navrhovanom indikačnom obmedzení lieku Zolgensma sa uvádza, že po liečbe ONA nemá byť hradená 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.
- **Všetci presymptomatickí pacienti, ktorí absolvovali liečbu ONA boli v čase ukončenia štúdie nažive. Neexistuje žiadne priame porovnanie na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti ONA voči akejkoľvek liečbe.**

Účinnosť a bezpečnosť ONA bola hodnotená v nezaslepenej jednoramennej klinickej štúdii SPR1NT (29 pacientov). Po sledovaní do veku 18 – 24 mesiacov bolo schopných samostatného státia 79 – 93 % pacientov. Po skončení sledovania v SPR1NT sa časť pacientov zapojila aj do dlhodobého sledovania v štúdii LT-002 ([REDACTED] pacientov). Ku 23. máju 2022 (medián dĺžky sledovania od podania ONA 43,2 mesiacov - 39,6 mesiacov) boli [REDACTED] dlhodobo sledovaní pacienti schopní samostatnej chôdze. Následnú liečbu [REDACTED] ([REDACTED] %) pacienti.

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. **Účinnosť ONA oproti NUS v populácii pacientov s 2 a 3 kópiami *SMN2* génu dokazuje DR pomocou nepriamych porovnaní (MAIC analýz). Oproti BSC sú výsledky reportované ako naivné porovnanie** (bez primeranej metodologickej adjustácie dát).

MAIC analýzy [REDACTED]

Naivné porovnania ONA a BSC preukázali výrazné zlepšenie u presymptomatických pacientov, ktorým bol podaný ONA v celkovom prežívaní, prežívaní bez potreby ventilácie a v dosahovaní motorických mílnikov.

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.

U každého pacienta zo štúdie SPR1NT sa vyskytla aspoň jedna nežiaduca udalosť. V kohorte 1 bola u 71 % pacientov zaznamenaná aspoň jedna nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou; v kohorte 2 sa aspoň jedna takáto udalosť vyskytla u 53 % pacientov. Žiadna ale nebola závažná. Zhoršenie výsledkov funkčného pečňového testu po podaní ONA bolo zaznamenané u 86,7 % pacientov v SPR1NT.

- **V NIHO nastavení spĺňa ONA pri požadovanej výške úhrady legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** ONA dosahuje ICUR voči NUS v pôvodnom nastavení aktualizovaného modelu od DR vo BSC [redacted] €/QALY a voči NUS [redacted], pričom prahová hodnota je 181,1-tisíc €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. V nastavení podľa NIHO ONA preukázal v populácii presymptomatických pacientov s ochorením SMA s 2 alebo 3 kópiami *SMN2* génu klinický prínos voči štandardu liečby NUS + [redacted] QALY a voči BSC + [redacted] QALY. ONA pri porovnaní s NUS [redacted] a voči BSC dosiahol ICUR **103,5-tis. €/QALY**.
- **Pri požadovanej úhrade je však prítomná extrémne vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú splnené.** Extrémne vysoká neistota vyplýva z viacerých dôvodov, najmä z dôvodu jednoramenného dizajnu štúdií, z neaplikovania nepriameho porovnania voči BSC a z použitia predpokladu, že zdravotné mílniky dosiahnuté pomocou ONA ostanú celoživotne zachované bez potreby následnej liečby a z dôvodu nepreukázania nákladovej efektívnosti v populácii pacientov s 1 kópiou *SMN2* génu. Vzhľadom na túto extrémne vysokú neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z, odporúčame požadovať od DR zľavu aspoň vo výške [redacted] % z požadovanej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Zolgensma na úrovni [redacted] €.
- **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 [redacted] mil. €. Čistý dopad na VZP po zarátaní nahrádzanej liečby a nákladov na podania v treťom roku od zaradenia predpokladáme vo výške [redacted] mil. €.
 - Pri NIHO odporúčanej [redacted] %-nej dodatočnej zľave z dôvodu neistoty odhadujeme úhradu VZP za liek Zolgensma v tretí rok od kategorizácie vo výške [redacted] mil. € a čistý dopad po zarátaní nahrádzanej liečby na [redacted] mil. €.
 - V prípade, že novorodenecký skrínig nebude dostupný:**
 - Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Zolgensma v tretí rok od kategorizácie vo výške [redacted] mil. € a čistý dopad lieku vo výške [redacted] mil. €.
 - Pri NIHO odporúčanej [redacted] %-nej zľave z nákladovo efektívnej úhrady z dôvodu neistoty odhadujeme úhradu VZP za liek Zolgensma v tretí rok od kategorizácie vo výške [redacted] mil. € a čistý dopad po zarátaní nahrádzanej liečby na [redacted] 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 ([redacted] € – indikácia A/[redacted] € – 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 presymptomatických pacientov s 5q SMA s bialeickou mutáciou v géne *SMN1* až do 3 kópií génu *SMN2* 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 (presymptomatickí pacienti)

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presymptomatickí pacienti s 5q SMA s bialeickou mutáciou v géne <i>SMN1</i> až do 3 kópií génu <i>SMN2</i>. • MKCH-10¹: G12.0; G12.1 • MeSH²: Muscular Atrophy, Spinal <p>Populácia podľa EMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Onasemnogén abeparvovek je indikovaný na liečbu: <ul style="list-style-type: none"> - pacientov s 5q spinálnou muskulárnou atrofiou (SMA) s bialeickou mutáciou v géne <i>SMN1</i> a klinicky diagnostikovanou SMA 1. typu, - pacientov s 5q SMA s bialeickou mutáciou v géne <i>SMN1</i> a až do 3 kópií génu <i>SMN2</i>. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradenú liečbu môže indikovať neurológ u presymptomatických pacientov s geneticky potvrdenou diagnózou 5q spinálna muskulárna atrofia (SMA) s bialeickou mutáciou v géne <i>SMN1</i> a až do 3 kópií génu <i>SMN2</i>. • 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: <ul style="list-style-type: none"> - hmotnosť do 13,5 kg vrátane - satO₂ v čase bdenia alebo v spánku ≥ 92 % bez ventiláčnej 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
-----------------------------------	---

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

² Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

	<ul style="list-style-type: none"> - bez symptomatickej kardiomyopatie • Liečba nemôže byť aplikovaná pri nasledovných podmienkach: <ul style="list-style-type: none"> - trvalá tracheostómia - potreba používania neinvazívnej podpory ventilácie viac ako 16 hodín denne najmenej 14 po sebe nasledujúcich dní • Po liečbe onasemnogén abeparvovekom (ONA) nie je hrazená ďalšia liečba ovplyvňujúca produkciu SMN proteínu na genetickej úrovni. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. <p>Navrhované preskripčné obmedzenie: neurológ (NEU)</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>MeSH: onasemnogene abeparvovec; Zolgensma</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Nusinersen (liek Spinraza) je antisense oligonukleotid, celiaci 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. • Najlepšia podporná liečba (BSC, best supportive care), ktorá zahŕňa štandardnú respiračnú, gastrointestinálnu a nutričnú starostlivosť. <p>MeSH²: nusinersen, Spinraza</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) sCR (z angl. stringent complete response; dosiahnutie prísnej kompletnej remisie) MRD- (z angl. minimal residual disease; podiel pacientov s negatívnou minimálnou reziduálnou chorobou) Kvalita života a morbidita meraná cez EORTC-QLQ-C30³ a dotazník EQ-5D-3L</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiaduce účinky (z angl. serious adverse events) • Nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). <p>Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nežiaduce účinky stupňa 1 a 2. <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>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</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>

³ dotazník európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer)

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 ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický 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, farmako-ekonomický 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 (NICE⁴, CADTH⁵).
- Vstupu 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.

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- 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. Boli nájdené dve relevantné klinické štúdie.

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 dvoma hodnotiteľmi (ZM, MP) a kontrolované ďalšími (MP, DK).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia NICE, CADTH, NCPE v rámci BENELUXA INITIATIVE a SMC.

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) oslovení relevantní klinickí odborníci. Kontaktovali sme zástupcov Kliniky detskej neurológie LF UK a NÚDCH, II. Detskej kliniky SZU a Oddelenia detskej neurológie DFN Košice. 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; Organizácia muskulárnych dystrofií – OMD a občianske združenie Úsmev pre druhých – Úpd). 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 hradené 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 hradeným na Slovensku (DR si neohrozí 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 vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme 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 bilalelickými abnormalitami v géne *SMN¹*, 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.

Incidencia 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 varíuje 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 (oko-hybné pohyby), no postihnuté bývajú bulbárne funkcie (nižšie hlavové nervy), čo vedie k poruchám prehĺtania, sania a následnému neprospeivaniu. 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 chôdze	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]

Na základe rozhovorov s pacientami/ich zákonnými zástupcami OMD a SAZCH uvádzajú, že podozrenie prichádza, keď sa dieťa správne nevyvíja a nedosahuje pohybové medzníky v rámci pravidelných kontrol u pediatra. Konkrétne príznaky sú individuálne, dieťa neštvornožkuje, sedí neskôr, nestavia sa, chodí len s pomocou, má tzv. kačaciu chôdzu alebo vôbec nechodí. V niektorých prípadoch je prvotne zaznamenaná respiračná infekcia a jej komplikácie, ťažko manažovateľná infekcia. Pacienti/zákonní zástupcovia doposiaľ primárne konzultovali s pediatrom, následne neurológom v spádovej oblasti. Niektorí boli odposlaní do univerzitných a fakultných nemocníc, kde sú neurológovia so skúsenosťami s liečbou so SMA. Zároveň dopĺňa, že liečba má zabrániť prepuknutiu ochorenia a k nástupu symptómov by nemalo dôjsť.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [1, 2]

Pacienti majú byť diagnostikovaní v novorodeneckom skríningu. Pilot novorodeneckého skríningu sa rozbehol v 10/2022 [4]. Jeho cieľom je odhaliť okrem iného pacientov s deléciou exónu 7 génu *SMN1*. Resp. odhaliť prítomnosť exónu 7 génu *SMN1* pomocou PCR. Skríning by mal zachytiť väčšinu pacientov, u ktorých sa rozvinie SMA. Nezachytí pacientov, ktorí majú inú mutáciu, ako deléciu exónu 7 génu *SMN1*. Nie je jasné, či a aká podoba skríningu bude zavedená po skončení pilotu.

Podľa klinického odborníka je pre diagnostikovanie ochorenia u presymptomatických pacientov vhodný novorodenecký skríning s následným genetickým vyšetrením.

Podľa OMD a SAZCH by pacientom identifikovaným novorodeneckým skríningom mohla byť do 3 týždňov stanovená liečba, ako je tomu napríklad v ČR alebo v Maďarsku [vstup patientskej organizácie k indikácii A]. Rovnako uvádzajú, že pacienti absolvujú neurologické, ortopedické, pneumologické a genetické vyšetrenie. Stanovenie diagnózy je pre rodinu šok, rodičia prežívajú strach a úzkosť, pretože kým nebola stanovená diagnóza vyzeralo to, že majú zdravé dieťa.

Liečba pacienta (A0025)

Pri liečbe SMA všeobecne platí, že čím skôr sa s liečbou začne, tým lepšie, pretože účinnosť liečby silno koreluje s vekom pacienta na začiatku liečby. Chorobu modifikujúca liečba by sa mala začať, kým sú motorické nervy ešte stále životaschopné a kedy nadprodukcia SMN proteínov dokáže kompenzovať SMA fenotyp a zabezpečiť fyziologické procesy [5]. Novorodenecký skríning je kľúčový pre poskytovanie včasnej liečby [2, 6, 7].

Liečba modifikujúca chorobu

Liečba SMA bola dlhodobo založená predovšetkým na podpornej liečbe (zabezpečenie adekvátnej výživy, kvalitného dýchania a prevenciu, alebo liečbu komplikácií plynúcich zo slabosti). V poslednom období pribudli terapie, ktoré majú ovplyvňovať samotné ochorenie. Sú to nusinersen (NUS), onasemnogén abeparvovek (ONA) a risdiplam (RIS) [2]. Na Slovensku je podľa indikačného obmedzenia pre liečbu presymptomatických pacientov v súčasnosti dostupný iba NUS (liek Spinraza) [12, 13].

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 [2].

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 zvažovať 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. Presymptomatickí pacienti nemajú skúsenosti s týmito centrami v čase zvažovania liečby, nakoľko nemajú so SMA pridružené ťažkosti. Lieky na predpis pacienti užívajú najmä kvôli častým infekciám dýchacích ciest alebo iným problémom. Zákonní zástupcovia posilňujú imunitu svojich detí doplnkami výživy. Narastá potreba pacientov používať rôzne zdravotné pomôcky. V presymptomatickom štádiu však rodiny skúsenosť rovnako nemajú.

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 monogénnej hlavnej príčiny ochorenia. Očakáva sa, že zabezpečením alternatívneho zdroja produkcie proteínu SMN v motorických neurónoch sa podporí prežitie a funkcia transdukovaných motorických neurónov [8].

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 [8].

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [8]

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 [9].

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

Hradenú liečbu môže indikovať neurológ u presymptomatických pacientov s 5q SMA s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* až do 3 kópií génu *SMN2*.

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 $20 \times 10^9/l$
- 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. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

Navrhovaná oficiálne úhrada (UZP v ZKL) zdravotnej poisťovne za liek Zolgensma v sile 1x5,5 ml+8x8,3 ml je zhodná s maximálnou cenou vo verejnej lekární 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 ■■■ % [1].

Úhrada v iných európskych štátoch

- Anglicko [10]

V Anglicku je liek Zolgensma v indikácii presymptomatickí 5q SMA pacienti s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* a maximálne 3 kópiami génu *SMN2* vo veku do 12 mesiacov hrađený za podmienok neverejnej výšky zľavy [36].

- Česká republika [11]

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

3.2.5. Komparátory (B0001)

DR ako komparátor pre liečbu onasemnogén abeparvovekom v predmetnej indikácii uvádza liek, ktorý patrí do skupiny chorobu modifikujúcich – Spinraza (liečivo nusinersen) [12] a je hrađený zo zdrojov verejného zdravotného poistenia (VZP). Za ďalší komparátor bola DR zvolená najlepšia podporná liečba (BSC, z angl. Best supportive care), ktorej cieľom je liečenie symptómov spojených s predmetným ochorením [2]. S výberom komparátorov sa NIHO stotožňuje.

Nusinersen (NUS, liek Spinraza) [12, 13]

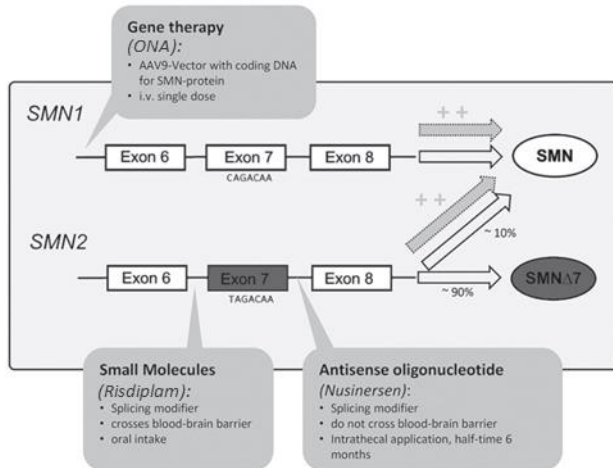
Nusinersen je antisense oligonukleotid (ASO), ktorý zvyšuje podiel zaradenia exónu 7 v transkriptoch mRNA pre *SMN2*. Inhibícia faktorov podporujúcich vystrihnutie exónu 7 z pre-mRNA *SMA2* vedie k jeho zachovaniu a následnej syntéze funkčného proteínu SMN v plnej dĺžke.

Hrađenú 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 kópií *SMN2* 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 kópií *SMN2* 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 kópií *SMN2* 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 *SMN2* 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.

Obrázok 1: Mechanizmus účinku liečiv modifikujúcich ochorenie SMA



ONA – onasemnogén abeparovok; 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 exómom 7

Zdroj: upravené podľa [14]

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

DR predpokladá, že kategorizácia lieku Zolgensma zabezpečí rýchlu, dlhodobú a vysokú produkciu ľudského proteínu SMN vložení plne funkčnej kópie ľudského transgénu *SMN1* do motorických neurónových buniek pacienta s cieľom zastavenia progresie SMA. Na základe klinických štúdií SPR1NT a LT-002 predpokladá pozitívny a dlhodobý terapeutický účinok lieku riešením primárnej príčiny ochorenia (defekt génu *SMN1*), čím predchádza ireverzibilnej strate motorických neurónov, tzn. že pre-symptomatickí pacienti si naďalej udržiavajú vývin porovnateľný s tým u zdravých detí v rovnakom veku, sú schopní dosahovať motorické míľniky. Ich prosperovanie má za následok predĺženie prežívania.

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

Všetci presymptomatickí pacienti, ktorí absolvovali liečbu ONA boli v čase ukončenia štúdie nažive. Neexistuje žiadne priame porovnanie na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti ONA voči akejkoľvek liečbe. Účinnosť a bezpečnosť ONA bola hodnotená v nezasklenej jednoramennej klinickej štúdii SPR1NT (29 pacientov). Po sledovaní do veku 18 – 24 mesiacov bolo schopných samostatného státia 79 – 93 % pacientov. Po skončení sledovania v SPR1NT sa časť pacientov zapojila aj do dlhodobého sledovania v štúdii LT-002 (■■■■ pacientov). Ku 23. máju 2022 (medián dĺžky sledovania od podania ONA u pacientov z kohorty 1 = 43,2 mesiacov a u pacientov z kohorty 2 = 39,6 mesiacov) boli ■■■■■ dlhodobo sledovaní pacienti schopní samostatnej chôdze. Následnú liečbu ■■■■■ (■■■ %) pacienti.

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. **Účinnosť ONA oproti NUS v populácii pacientov s 2 a 3 kópiami SMN2 génu dokazuje DR pomocou nepriamych porovnaní (MAIC analýz). Oproti BSC sú výsledky reportované ako naivné porovnanie** (bez primeranej metodologickej adjustácie dát).

MAIC analýzy ■■■■■ benefit v dosahovaní motorických mílnikov samostatného sedu a chôdze ■■■■■. ■■■■■ bol zaznamenaný u pacientov s 2 kópiami SMN2 génu - ■■■■■ % pacientov s ONA bolo schopných samostatnej chôdze oproti ■■■■■ % pacientov užívajúcich NUS a ■■■■■ z pacientov vo veku 36 mesiacov ■■■■■ podporu dýchania oproti ■■■■■ % pacientov liečených ■■■■■.

Naivné porovnania ONA a BSC preukázali výrazné zlepšenie u presymptomatických pacientov, ktorým bol podaný ONA v celkovom prežívaní, prežívaní bez potreby ventilácie a v dosahovaní motorických mílnikov.

U každého pacienta zo štúdie SPR1NT sa vyskytla aspoň jedna nežiaduca udalosť. V kohorte 1 bola u 71 % pacientov zaznamenaná aspoň jedna nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou; v kohorte 2 sa aspoň jedna takáto udalosť vyskytla u 53 % pacientov. Žiadna ale nebola závažná. Zhoršenie výsledkov funkčného pečňového testu po podaní ONA bolo zaznamenané u 86,7 % pacientov v SPR1NT.

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.

Morbidity

EFS (z angl. event free survival) je prežívanie pacientov bez potreby trvalej ventilácie alebo smrť, podľa toho, čo nastane skôr [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 [15].

BSID-III-MS (z angl. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Motor Subtest, Third Edition), je časť BSID-III testu, pomocou ktorej sa sa hodnotí hrubá a jemná motorika [16].

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 [17].

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie u detských presymptomatických pacientov so SMA s až do 3 kópií *SMN2* génu, ktorým bol podaný ONA. Nebola identifikovaná žiadna RCT, ktorá by spĺňala kritériá navrhovaného indikačného obmedzenia v predmetnom hodnotení. DR bola identifikovaná jedna jednoramenná klinická štúdia fázy 3 (SPRINT) a jedno dlhodobé sledovanie pacientov (LT-002) vid' Tabuľka 3.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Akronym	Intervencia	Počet pacientov	Ukončenie	Poznámka
NCT03505099	SPRINT (fáza 3)	ONA	29	6/2021	celkový počet pacientov
			14		kohorta 1 (2 kópie <i>SMN2</i>)
			15		kohorta 2 (3 kópie <i>SMN2</i>)
NCT04042025	LT-002	bez podania ONA	█*	12/2035	dlhodobé sledovanie pacientov, ktorí dostali ONA

*ku 5/2022 zapojených █ pacientov; ONA – Onasemnogén abeparvovek

Zdroje: [18, 19]

Popis klinických štúdií SPRINT a LT-002

Základná charakteristika

Štúdia **SPRINT** 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) [1, 18, 20]. Hlavnými ukazovateľmi bolo dosiahnutie motorického mílnika – samostatného sedenia ≥ 30 sekúnd vo veku do 18 mesiacov (kohorta 1, 2 kópie *SMN2*) a samostatného státia ≥ 3 sekúnd vo veku do 24 mesiacov (kohorta 2, 3 kópie *SMN2*). Sekundárnym ukazovateľom bola schopnosť samostatnej chôdze vo veku 24 mesiacov a prežívanie bez udalosti (z angl. event free survival, EFS). Za udalosť bola považovaná smrť, potreba permanentnej ventilácie alebo odhlásenia sa zo štúdie do dovŕšenia 14 mesiacov, po dovŕšení tohto veku boli zaradení do dlhodobej observačnej štúdie LT-002 [1, 18].

Štúdia **LT-002** je nezaslepená dlhodobá exploračná štúdia pacientov, ktorým bol podaný ONA v štúdiách STRIVE-US, STRIVE-EU, STRIVE-AP (symptomatickí pacienti), SPRINT (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 oni, alebo ich zákonní zástupcovia kontaktovaní telefonicky za účelom vyplnenia dotazníka ohľadom zdravotného stavu pacientov [1].

Všetky predmetné štúdie boli sponzorované spoločnosťou Novartis.

Inklúzne a exklúzne kritériá

Do štúdie **SPR1NT** boli zaradení presymptomatickí pacienti vo veku do 6 týždňov s SMA s biieleickou mutáciou (bodovou mutáciou/deléciou) génu *SMN1* a 2 alebo 3 kópiami *SMN2* génu geneticky diagnostikovanou počas novorodeneckého skríningu alebo v prenatalnom období [1, 18].

Vybrané exklúzne kritériá [1, 18]:

- Saturácia krvi kyslíkom meraná pulzným oxymetrom < 96 % počas skríningu alebo potreba invazívnej ventilácie.
- Nutná tracheostómia alebo neinvazívna podpora dýchania pred skríninom
- 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.
- Hmotnosť < 2 kg počas skríningu.

Do observačnej štúdie **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].

Opis populácie

Cieľovou populáciou sú presymptomatickí pacienti s geneticky identifikovanou biieleickou deléciou génu *SMN1* a s dvoma alebo tromi kópiami génu *SMN2* vo veku ≤ 6 týždňov. V kohorte 1 (2 kópie *SMN2*) priemerný vek v čase podania ONA bol 20,6 dní [1, 18] a v kohorte 2 (3 kópie *SMN2*) 28,7 dní [1]. Priemerná vstupná telesná hmotnosť u pacientov bola 3,6 kg (kohorta 1) resp. 4,1 kg (kohorta 2). V oboch kohortách bolo častejšie zastúpené ženské pohlavie 71,4 % (kohorta 1) a 60 % (kohorta 2). Rodinná anamnéza SMA bola potvrdená u 57,1 % pacientov z kohorty 1 a u 66,7 % pacientov v kohorte 2 [1].

Pred začiatkom štúdie SPR1NT bolo posúdených 44 pacientov, 14 z nich nebolo do štúdie zaradených. Hlavnými dôvodmi pre nezaradenie do štúdie boli klinické prejavy SMA (n = 4), zložený akčný potenciál svalu (CMAP) < 2 mV (n = 4) a zvýšené hladiny protilátok proti AA-V9 (n = 2) [21 (Suppl. Table 1)].

Ku 23.5.2022 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

Dlhodobá štúdia	Pôvodný počet pacientov v štúdií SPR1NT	Celkový počet pacientov zapojených do dlhodobej štúdie LT-002*	Počet pacientov nezapojených do dlhodobého sledovania*
LT-002	Kohorta 1		
	14	■■■	■■■
	Kohorta 2		
	15	■■■	■■■

*data cut-off 23.5.2022

Zdroj: [1 (Odpoveď na Výzvu č. 1)]

4.2.3. Zahrnuté nepriame porovnania

Naivné porovnania; Strauss a kol, 2022a (kohorta 1) [20] a Strauss a kol, 2022b (kohorta 2) [24]

Naivnými porovnaniami sa porovnáva účinnosť podania **ONA** presymptomatickým pacientom v štúdií SPR1NT [18] oproti **BSC**, ktorú štandardne dostávali pacienti so SMA a boli pozorovaní v observačnej štúdií PNCR (z angl. Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network) [21].

Strauss a kol, 2022a (kohorta 1) [20]

V nepriamom porovnaní klinického účinku ONA u presymptomatických pacientov s 2 kópiami *SMN2* v klinickej štúdií SPR1NT (n = 14) s historickou observačnou štúdiou PNCR v kohorte pacientov so SMA s 2 kópiami *SMN2* génu (n = 23) boli hodnotené ukazovatele motorického vývoja (samostatné sedenie \geq 30 sekúnd vo veku do 18 mesiacov) a prežívanie bez udalosti vo veku 14 mesiacov. V prípade, že žiaden z pacientov nedosiahol v štúdií PNCR sledovaný ukazovateľ/míľnik, ako náhradu za porovnanie s nulovou hodnotou autori predpokladali, že najviac 0,1 % pacientov daný výsledok dosiahol. Údaje o pacientoch sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

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

Klinická štúdia	PNCR	SPR1NT (kohorta 1)
Terapeutický režim	BSC	ONA
Počet pacientov	23	14
Priemerný vek pri zapojení do štúdie	28,9 mesiacov	20,6 dňa
Priemerný vek pri diagnóze	5,0 mesiacov	7,2 dňa
Priemerný vek pri nástupe symptómov [mesiace]	3,0	NA
Zastúpenie žien [%]	52	71
Priemerné CHOP INTEND skóre	24,6	48,5

* v prípade SPR1NT bol vek pri zapojení do štúdie (podanie ONA) a vek pri diagnóze meraný v dňoch

BSC – najlepšia podporná liečba; ONA – onasemnogén abeparvovek; CHOP INTEND – Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders

Zdroj: [20, 22, 29 (NICE, str. 1098; Table 77)]

Strauss a kol, 2022b (kohorta 2) [24]

V nepriamom porovnaní klinického účinku ONA u presymptomatických pacientov s 3 kópiami *SMN2* v klinickej štúdií SPR1NT (n = 15) s historickou observačnou štúdiou PNCR v kohorte pacientov so SMA s 3 kópiami *SMN2* génu (n = 81) boli hodnotené v ukazovateľoch motorického vývoja: samostatné státie \geq 3 sekundy a samostatná chôdza do 24. mesiaca života pacientov.

Nepriame porovnanie **ONA** voči komparátoru **NUS** u presymptomatických pacientov so SMA nebolo DR v žiadosti dodané ani identifikované nesystematickým prehľadom literatúry. V rámci Výzvy na opravu č. 1 sme od DR požadovali doplnenie nepriameho porovnania ONA vs. NUS a jeho zapracovanie do modelu nákladovej efektívnosti. DR v rámci odpovede na Výzvu č. 1 požadované doplnil. Sponzorom nepriameho porovnania je firma Novartis. Nepriame porovnanie ONA vs. NUS je reportované nižšie:

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

Do MAIC analýz vstupujú dáta o pacientoch z ONA klinickej štúdie **SPR1NT** [18] (data cut-off január 2021; kohorta 1: sledovanie do veku 18 mesiacov; kohorta 2: sledovanie do veku 24 mesiacov) a z observačnej štúdie **LT-002** [19] (data cut-off máj 2022; medián sledovania 18 mesiacov) vo forme individuálnych patientskych dát (IPD). Nepriame MAIC porovnania používajú IPD na odvodenie váh tak, aby sa vážené rozloženie kovariátov predmetnej štúdie zhodovalo so štúdiou komparátora, pre ktorú sú dostupné len súhrnné údaje. V predmetnom nepriamom porovnaní sa jedná o klinickú štúdiu **NURTURE** [23] (data cut-off február 2021; medián sledovania 5,1 roka), v ktorej bola sledovaná účinnosť NUS u presymptomatických pacientov s 2 alebo 3 kópiami *SMN2* génu. Pre podskupiny pacientov s 2 a 3 kópiami *SMN2* génu boli vykonané separátne MAIC analýzy. Prevažné IPD sa potom použijú na odvodenie predpokladaných výsledkov v študovanej populácii, ktorá odráža porovnávaciu klinickú štúdiu. IPD zo štúdie SPR1NT boli u pacientov z kohorty 1 (2 kópie *SMN2* génu) vážené na základe prvotne dosiahnutého [redacted]. IPD z kohorty 2 (3 kópie *SMN2* génu) boli vážené na základe [redacted].

V MAIC analýzach bol pre obe patientske podskupiny porovnávaný účinok ONA voči NUS v ukazovateli EFS (čas od narodenia po potrebu ventiláčnej podpory po dobu 14 dní v SPR1NT a po dobu \geq 6 h/deň počas \geq 7 dní v NURTURE) a v dosahovaní motorických míľnikov (samostatný sed a samostatná chôdza).

Pacienti s 2 kópiami *SMN2* génu

Pred upravením dát získaných pre kohortu 1 v štúdií SPR1NT boli pacienti liečení ONA v čase liečby starší, dosahovali vyššie hodnoty CMAP peroneálneho nervu a nižšie počiatkové CHOP INTEND skóre ako pacienti (s 2

kópiami *SMN2*) z NURTURE. Porovnanie vstupných údajov o pacientoch pred a po upravení dát je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 6). Efektívna veľkosť populácie (ESS) s 2 kópiami *SMN2* liečenej ONA potrebná pre dosiahnutie presnosti nepriameho porovnania s NUS je [redacted].

Tabuľka 6: Základné charakteristiky pacientov s 2 kópiami *SMN2* génu v štúdiách ONA a NUS pred a po úprave v MAIC

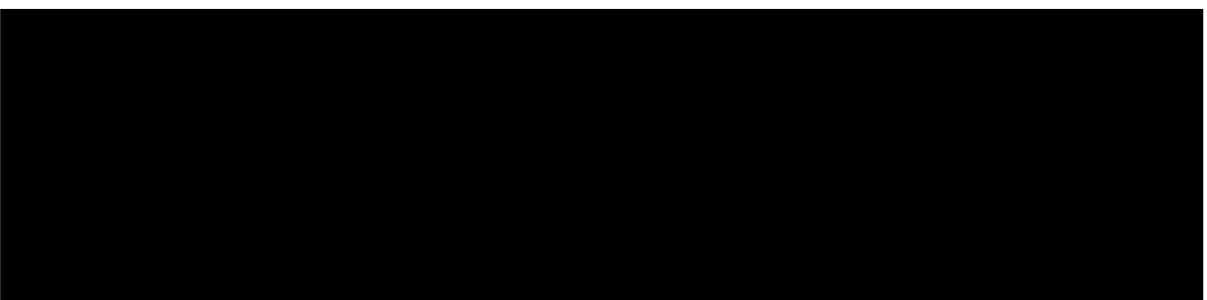


CMAP - zložený akčný potenciál svalu; SD – štandardná odchýlka; N – počet pacientov Zdroj: [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]

Pacienti s 3 kópiami *SMN2* génu

Pred upravením dát získaných pre kohortu 1 v štúdiu SPR1NT boli pacienti liečení ONA v čase liečby starší, dosahovali vyššie hodnoty CMAP peroneálneho nervu a nižšie počítačové CHOP INTEND skóre ako pacienti (s 2 kópiami *SMN2*) z NURTURE. Porovnanie vstupných údajov o pacientoch pred a po upravení dát je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). ESS s 2 kópiami *SMN2* liečenej ONA potrebná pre dosiahnutie presnosti nepriameho porovnania s NUS je [redacted].

Tabuľka 7: Základné charakteristiky pacientov s 3 kópiami *SMN2* génu v štúdiách ONA a NUS pred a po úprave v MAIC



CMAP - zložený akčný potenciál svalu; SD – štandardná odchýlka; N – počet pacientov Zdroj: [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]

4.2.4. Výsledky z jednoramennej štúdie SPR1NT/LT-002

Nakoľko je klinická štúdia SPR1NT jednoramennou klinickou štúdiou fázy 3, nižšie uvedené výsledky kľúčových ukazovateľov boli získané výlučne od pacientov, ktorým bol podaný ONA (kohorta 1 – 14 pacientov; kohorta 2 – 15 pacientov; spolu 29 pacientov). Populácia zahŕňa pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT, z angl. intention to treat) [20, 24]. Výsledky zo SPR1NT sú reportované ako komparatívne výsledky v porovnaní s BSC, nakoľko tak boli aj publikované [20, 24]. V rámci Výzvy na opravu č. 1 sme od DR žiadali najnovšie výsledky z dlhodobého sledovania pacientov, ktorí dostali ONA v SPR1NT a boli sledovaní v LT-002. Výsledky DR poskytol a reportujeme ich v odsekoch nižšie. Z tohto dôvodu, že ich DR označil za dôverné sme pristúpili k ich zacierneniu.

Ku 23. máju 2022 (medián dĺžky sledovania od podania ONA u pacientov z kohorty 1 = 43,2 mesiacov a u pacientov z kohorty 2 = 39,6 mesiacov) dosiahli [redacted] pacienti zo SPR1NT, ktorí boli zapojení do dlhodobého sledovania v LT-002 ako najvyšší mílnik samostatnú chôdzu, z toho [redacted] pacientov počas sledovania v SPR1NT a [redacted] pacienti v LT-002. Pacienti z LT-002 získali schopnosť samostatnej chôdze vo veku [redacted] mesiacov. [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].

K 23.5.2022 bolo [redacted] % pacientov zo SPR1NT, ktorí sú sledovaní v LT-002 nažive a bez potreby pľúcnej ventilácie [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].

K 23.5.2022 následnú liečbu podstúpili [redacted] ([redacted] %) pacienti z kohorty 1 ([redacted]) a [redacted] ([redacted] %) z pacientov z kohorty 2. [redacted] nový mílnik motorického mílnika počas užívania RIS, ďalší [redacted] nový motorický mílnik ešte pred začiatkom užívania RIS.

4.2.5. Výsledky ONA v porovnaní s BSC

Mortalita (D0001)

OS

Celkové prežívanie nebolo v naivnom porovnaní samostatne sledované, ale bolo zahrnuté v rámci EFS. Všetci pacienti zo SPR1NT boli počas ukončenia štúdie (vek 18 mesiacov kohorta 1 a vek 24 mesiacov kohorta 2) nažive [20, 24].

Morbidity (D0005, D0006, D0011)

EFS

Prežívanie bez udalosti bolo v oboch kohortách hodnotené v 14. mesiaci života pacientov. Všetci pacienti (kohorta 1 = 14 pacientov, kohorta 2 = 15 pacientov) boli vo veku 14 mesiacov nažive a žiaden nepotreboval podporu dýchania až do ukončenia štúdie [20, 24]. V porovnaní kohorty 1 s PNCR (2 kópie *SMN2*, n = 23) iba 26 % pacientov prežilo bez udalosti [1, 20].

Dosiahnutie motorických míľnikov

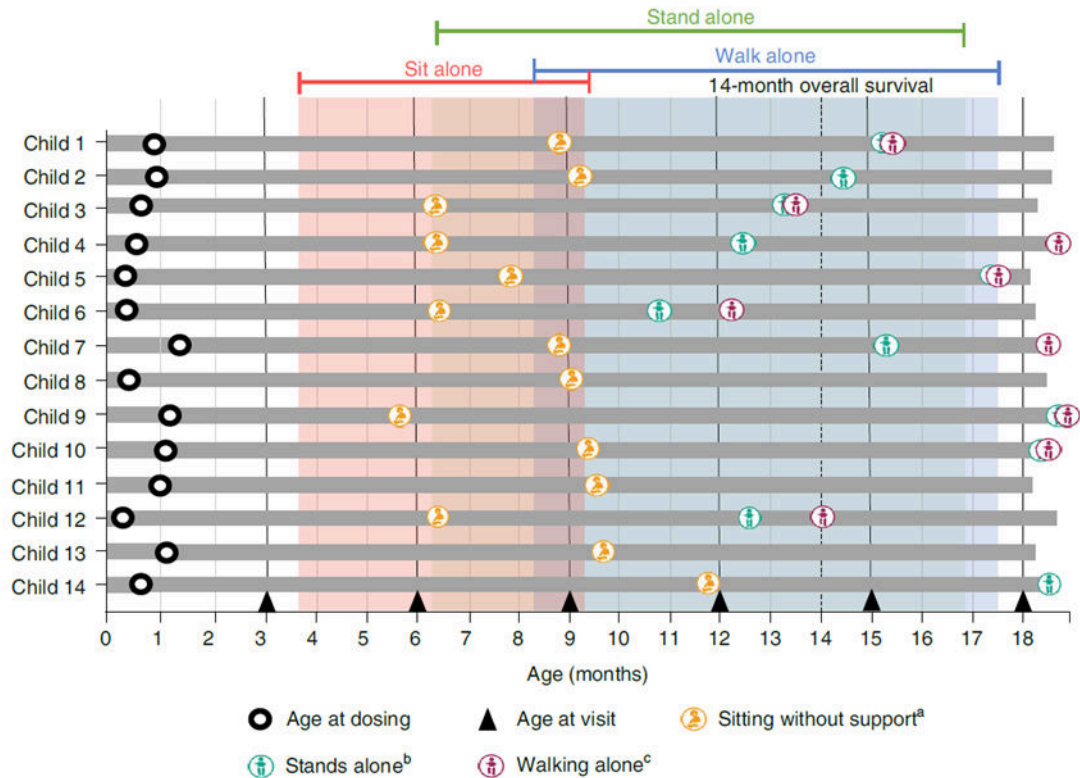
Analýza motorických míľnikov (samostatné sedenie, samostatné státie a samostatná chôdza; BSID-III-MS) u oboch kohort preukázala významný vplyv podania ONA pacientom so SMA, u ktorých sa ešte ochorenie neprejavilo. Niektorí pacienti dosahovali vývojové míľniky v rovnakom čase ako zdraví rovesníci (porovnané s WHO MGRS). Rovnako bolo potvrdené aj dosahovanie vyššieho CHOP INTEND skóre [20, 24].

Kohorta 1 (2 kópie *SMN2* génu) [20]

Všetkých 14 pacientov z ITT populácie v kohorte 1 štúdie SPR1NT boli schopní do veku 18 mesiacov samostatne sedieť po dobu ≥ 30 s (primárny ukazovateľ) medián veku 265 dní (172 – 354 dní), oproti žiadnemu pacientovi z PNCR štúdie ($p < 0,0001$) [1, 20]. 11 zo 14 (79 %) dosiahol tento motorický míľnik v rámci normálneho vývojového časového okna Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) do veku 279 dní. Míľnik samostatného státia (3 s) dosiahol 11 zo 14 pacientov (79 %); 7 z nich tento motorický míľnik dosiahol do 514. dňa veku (WHO hranica normálneho vývoja). 71 % pacientov (10/14) bolo schopných samostatného chodenia s mediánovým vekom 526 dní (367 – 564 dní). Z toho 5 dosiahol tento motorický míľnik v rámci WHO noriem pre normálny vývoj. Časový priebeh dosahovania vyššie spomínaných motorických míľnikov je zhrnutý v obrázku nižšie (Obrázok 2).

Motorické míľniky boli v kohorte 1 hodnotené aj na základe CHOP INTEND skóre, podľa ktorého do veku 18 mesiacov všetci pacienti dosiahli aspoň 58/64 bodov ($p < 0,0001$).

Obrázok 2: Dosiahnutie motorických mílnikov presymptomatických pacientov liečených ONA v kohorte 1



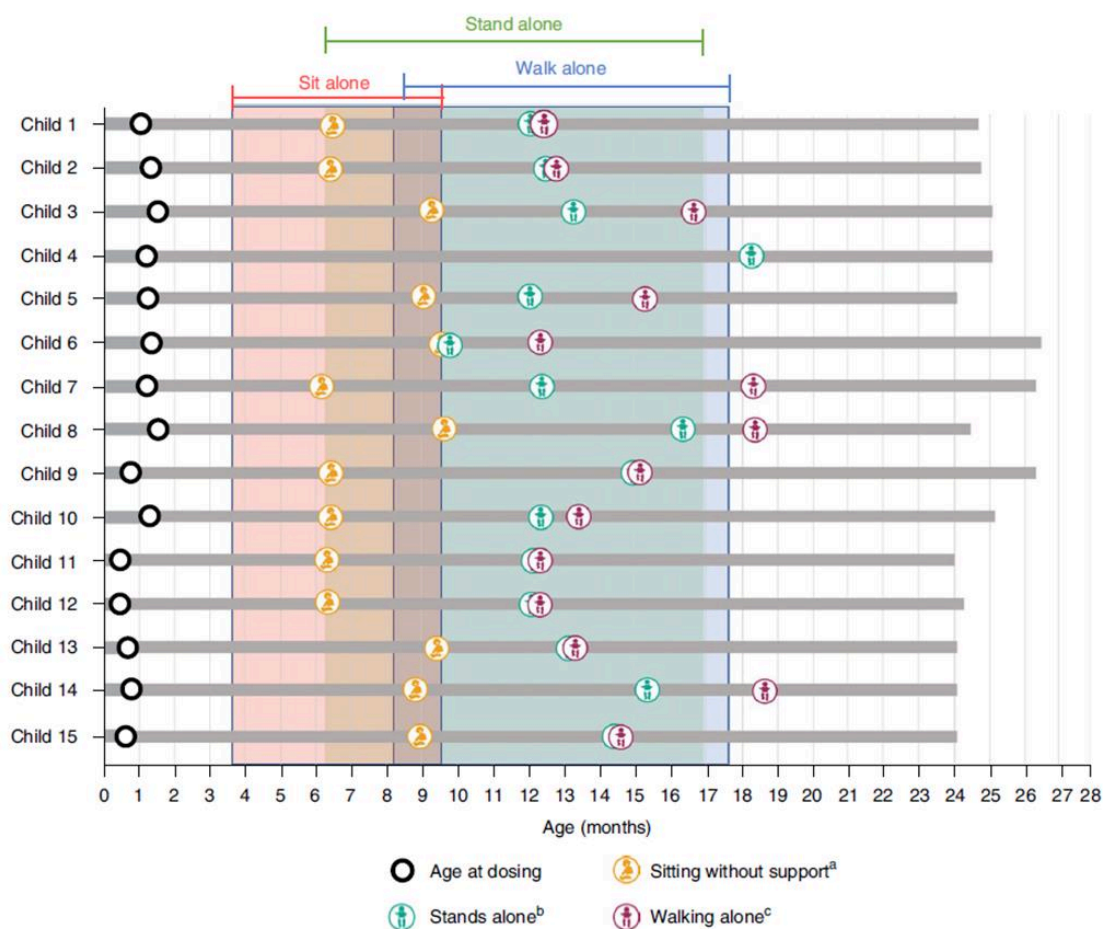
Samostatné sedenie (Sitting without support), samostatné státie (Stands alone) a samostatná chôdza (Walking alone) boli hodnotené na základe BSID-III-MS skóre. Podľa WHO MGRS je horná hranica normálneho vývoja pre samostatné sedenie 279 dní, pre samostatné státie 514 dní a pre samostatnú chôdzu 534 dní.

Zdroj: [20]

Kohorta 2 (3 kópie *SMN2* génu) [24]

Všetci pacienti (15/15) liečení ONA v kohorte 2 štúdie SPR1NT dokázali samostatne sedieť (≥ 30 s). Rovnako, 100 % pacientov dosiahlo mílnik motorického vývoja samostatné státie do 24. mesiaca života (3 s, primárny sledovaný ukazovateľ) s mediánovým vekom 377 dní (284 – 549 dní), z ktorých 93 % (14/15) dosiahlo tento mílnik v rámci vývojových noriem WHO (do 514. dňa života). Pre porovnanie, len 19/81 pacientov (24 %) v PNCR bolo schopných samostatne stáť ($p < 0,0001$). Do konca štúdie ani jeden pacient schopnosť státia bez opory nestratil. Počas sledovaného obdobia (24 mesiacov života) dokázalo 14/15 pacientov (93 %) urobiť aspoň 5 krokov bez pomoci (samostatná chôdza). Medián veku dosiahnutia tohto motorického mílnika bol 422 dní (362 – 563); 11 pacientov (73 %) sa dosiahnutím motorického mílnika v čase do 534 dní (WHO kritériá) vyrovnala zdravým rovesníkom. Dosiahnutie vybraných motorických mílnikov u jednotlivých presymptomatických pacientov s 3 kópiami *SMN2* génu je zhrnuté v obrázku nižšie (Obrázok 3). V štúdiu PNCR bolo samostatnej chôdze schopných 21 % (17/81) pacientov ($p < 0,0001$).

Obrázok 3: Dosiahnutie motorických mílnikov presymptomatických pacientov liečených ONA v kohorte 2



Samostatné sedenie (Sitting without support), samostatné státie (Stands alone) a samostatná chôdza (Walking alone) boli hodnotené do 18. mesiaca života pacientov na základe BSID-III-MS skóre. Podľa WHO MGRS je horná hranica normálneho vývoja pre samostatné sedenie 279 dní, pre samostatné státie 514 dní a pre samostatnú chôdzu 534 dní.

Zdroj: [24]

4.2.6. Výsledky ONA v porovnaní s NUS

DR po Výzve na opravu č. 1 doplnil žiadané nepriame porovnanie ONA s NUS. Pristúpili sme k začíerneniu výsledkov, nakoľko ich DR označil za dôverné.

Mortalita (D0001)

OS

Celkové prežívanie nebolo v nepriamom porovnaní hodnotené [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)].

Morbidity (D0005, D0006, D0011)

EFS [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]

U pacientov s 2 kópiami *SMN2*, ktorí dostali ONA bola [redacted] pravdepodobnosť, že sa u nich vyskytne respiračná intervencia vo veku 36 mesiacov ([redacted] %), v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali NUS ([redacted] %). Konkrétne, vo veku 36 mesiacov [redacted] % pacientov, ktorí dostávali NUS, nemalo respiračnú intervenciu, zatiaľ čo v klinickom skúšaní ONA bolo bez respiračnej intervencie [redacted] % pacientov.

Analýza času do respiračnej intervencie sa u pacientov s 3 kópiami génu *SMN2* zo štúdií SPR1NT/LT-002 a NURTURE [redacted]

Dosiahnutie motorických mílnikov [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]

Pacienti s 2 kópiami SMN2 génu

pacienti liečení ONA/NUS po dovŕšení 18. mesiaca života samostatného sedu. Táto schopnosť . Počas sledovaného obdobia do veku 36 mesiacov boli pacienti, ktorým bol podaný ONA schopní samostatne chodiť oproti pacientom, ktorí boli v NURTURE liečení NUS (Tabuľka 8).

Tabuľka 8: Výsledky MAIC analýzy ONA vs. NUS pri dosahovaní motorických mílnikov (doplnené DR po Výzve č. 1) – 2 kópie

Samostatné sedenie			
Čas analýzy	ONA [%]	NUS [%]	Rozdiel v riziku [%]
Vek 6 mesiacov			
Vek 12 mesiacov			
Vek 18 mesiacov			
Vek 24 mesiacov			
Vek 30 mesiacov			
Samostatná chôdza			
Čas analýzy	ONA [%]	NUS [%]	Rozdiel v riziku [%]
Vek 6 mesiacov			
Vek 12 mesiacov			
Vek 18 mesiacov			
Vek 24 mesiacov			
Vek 30 mesiacov			
Vek 36 mesiacov			

* Rozdiel v riziku > 0 favorizuje ONA oproti NUS

ONA – onasemnogén abeparvovek; NUS – nusinersen

Zdroj: [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]

Pacienti s 3 kópiami SMN2 génu

pacienti liečení ONA/NUS boli schopní po dovŕšení 12. mesiaca života samostatného sedu. Táto schopnosť . Počas sledovaného obdobia do veku 30 mesiacov boli pacienti, ktorým bol podaný ONA/NUS samostatne chodiť. pacientov liečených dosiahlo schopnosť samostatnej chôdze skôr ako pacienti, ktorým bol podaný (Tabuľka 9).

Tabuľka 9: Výsledky MAIC analýzy ONA vs. NUS pri dosahovaní motorických mílnikov (doplnené DR po Výzve č. 1) – 3 kópie

Samostatné sedenie			
Čas analýzy	ONA [%]	NUS [%]	Rozdiel v riziku [%]
Vek 6 mesiacov			
Vek 12 mesiacov			
Vek 18 mesiacov			
Vek 24 mesiacov			
Vek 30 mesiacov			
Samostatná chôdza			
Čas analýzy	ONA [%]	NUS [%]	Rozdiel v riziku [%]
Vek 6 mesiacov			
Vek 12 mesiacov			
Vek 18 mesiacov			
Vek 24 mesiacov			
Vek 30 mesiacov			

* Rozdiel v riziku > 0 favorizuje ONA oproti NUS

ONA – onasemnogén abeparvovek; NUS – nusinersen

Zdroj: [1 (odpoveď na Výzvu č. 1)]

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich účinkov.

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

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov.

- Nežiaduce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť podania lieku Zolgensma bola analyzovaná v klinickej štúdii SPR1NT a LT-002. Štúdie sú opísané v podkapitole 4.2.2. Porovnanie bezpečnosti podania s komparátormi (BSC, NUS) nie je dostupné, nakoľko nie je dostupné žiadne nepriame porovnanie, ktoré by ju hodnotilo.

4.3.3. Výsledky

Bezpečnosť (C0008)

Bezpečnosť liečby ONA bola analyzovaná v klinickej štúdii SPR1NT, kedy boli pacienti sledovaní do konca štúdie. Hepatotoxicita ako nežiaduci účinok bola v SPR1NT zaznamenaná celkovo u 26,7 % pacientov, no zhoršenie výsledkov funkčného pečeneového testu po podaní ONA bolo zaznamenané u 86,7 % pacientov (Obrázok 4) [25].

Obrázok 4: Hepatotoxicita zaznamenaná v ONA štúdiách

Hepatotoxicity	START (N = 15)	STRIVE-EU (N = 33)	STRIVE-US (N = 22)	SPR1NT (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: [25]

Celkovo bolo v kohorte 1 zaznamenaných 159 nežiaducich udalostí, u každého pacienta sa vyskytla aspoň jedna nežiaduca udalosť. U 71 % pacientov (n = 10) sa vyskytla aspoň jedna nežiaduca udalosť vyhodnotená lekárom ako s liečbou súvisiaca [20], žiadna však nebola vážna (Obrázok 5) [20, 25]. V kohorte 2 bolo celkovo zaznamenaných 166 nežiaducich účinkov, u každého pacienta sa vyskytla aspoň jedna nežiaduca udalosť. U 53 % pacientov (n = 8) sa vyskytla aspoň jedna s liečbou súvisiaca nežiaduca udalosť [24], avšak žiadna nebola závažná (Obrázok 5) [24, 25].

Obrázok 5: 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 abeparvec 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 × 10¹⁴ vg/kg dose in STRIVE-EU, STRIVE-US, SPRINT, and STRIVE-AP

Zdroj: [25]

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

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 [8].

U pacientov liečených ONA sa vyskytli fatálne prípady akútneho zlyhania pečene. Hepatotoxicitá sa prejavuje abnormálnymi výsledkami testov funkcie pečene [26]. Na zmiernenie potenciálneho zvýšenia hladín aminotransferáz je potrebné všetkým pacientom podať systémový kortikosteroid pred infúziou a po infúzii onasemnogén abeparveku. Súbežná liečba kortikosteroidmi môže nežiaducim spôsobom ovplyvniť neurologický vývoj [8].

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 [8].

Opatrovatelia pacientov majú byť informovaní o závažnom riziku poškodenia pečene a o potrebe pravidelného monitorovania funkcie pečene [26].

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Naivné porovnania ONA a BSC preukázali výrazné zlepšenie u presymptomatických pacientov, ktorým bol podaný ONA v celkovom prežívaní resp. v prežívaní bez potreby ventilácie a v dosahovaní motorických mílnikov. Všetci pacienti zo štúdie SPR1NT boli vo veku 14 mesiacov nažive a žiaden nepotreboval podporu dýchania až do ukončenia štúdie. Pri porovnaní kohorty 1 voči PNCr, iba 26 % pacientov prežilo bez udalosti. Pri analýze motorických mílnikov malo podanie ONA (oproti historickej kontrole) na vývoj pacientov veľký vplyv; časť pacientov dosahovala motorické mílniky v rovnakom čase ako zdraví rovesníci.

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

Neistota pri dokazovaní účinku ONA voči komparátoru BSC pramení najmä z nízkeho počtu sledovaných pacientov, absencie dlhodobého sledovania, jednoramenného charakteru štúdií a z heterogenity porovnávaných populácií v naivných porovnaníach. 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 u pacientov so SMA 1. typu zvolila spoločnosť Biogen zaslepenú, kontrolovanú klinickú štúdiu fázy III ENDEAR [27] a u pacientov so SMA 2. typu zaslepenú, kontrolovanú štúdiu fázy III CHERISH [28].

DR nepredložil žiadne nepriame porovnanie, ktoré by porovnávalo klinickú účinnosť ONA a NUS, preto sme v rámci Výzvy na opravu č. 1 o takéto nepriame porovnanie žiadali. DR v odpovedi doplnil MAIC analýzy vykonané separátne pre subpopulácie pacientov s 2 a 3 kópiami *SMN2* génu. MAIC analýzy preukázali benefit v dosahovaní motorických mílnikov samostatného sedu a chôdze [redacted]. Liečba [redacted] u pacientov s 2 kópiami génu *SMN2* prínos pri udržiavaní respiračnej funkcie – [redacted] z pacientov vo veku 36 mesiacov [redacted] podporu dýchania oproti [redacted] % pacientov liečených [redacted].

Neistota pri dokazovaní účinku ONA oproti NUS pramení najmä z nízkeho počtu sledovaných pacientov, absencie dlhodobého sledovania a jednoramenného charakteru štúdií.

K 23.5.2022 následnú liečbu podstúpili [redacted] ([redacted] %) pacienti liečení ONA z kohorty 1 ([redacted] [redacted]) a [redacted] ([redacted] %) z pacientov z kohorty 2. [redacted] nový mílnik motorického mílnika počas užívania RIS, ďalší [redacted] nový motorický mílnik ešte pred začiatkom užívania RIS. Potreba následnej liečby môže [redacted] účinok ONA.

U každého pacienta zo štúdie SPR1NT sa vyskytla aspoň jedna nežiaduca udalosť. V kohorte 1 bola u 71 % pacientov zaznamenaná aspoň jedna nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou; v kohorte 2 sa aspoň jedna takáto udalosť vyskytla u 53 % pacientov. Žiadna ale nebola závažná. Zhoršenie výsledkov funkčného pečňového testu po podaní ONA bolo zaznamenané u 86,7 % pacientov v SPR1NT.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia SPR1NT

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 štúdie vo viacerých aspektoch generuje riziko bias:

- Kvalita dôkazu je nízka najmä kvôli jednoramennému charakteru štúdie a malému počtu zapojených pacientov [32 (NCPE, str. 5)]. Aj keď hodnotiace skupiny v EMA, NICE, CADTH, SMC aj NCPE (írska HTA agentúra, National Centre for Pharmacoeconomics) pomenovali možný klinický prínos ONA u presymptomatických pacientov na základe priebežných výsledkov [10 (NICE Guidance, stať 4.13), 29 (NICE, str. 937), 30 (SMC, str. 8), 31 (BENELUXA INITIATIVE, str. 67, 68)], 33 (CADTH, str. 15), dlhodobé sledovanie týchto pacientov nie je dostupné a zároveň pri absencii kontrolného ramena nie je možné s určitosťou stanoviť klinický prínos liečby.

- SPR1NT je otvorenou klinickou štúdiou – výsledky boli získané priamo hodnotiacimi lekármi, čo môže generovať istú neistotu. Tá bola minimalizovaná zaznamenávaním pacientov počas hodnotenia dosahovania motorických mílnikov [18]. Pri objektívnych ukazovateľoch akými sú napríklad prežívanie bez potreby trvalej pľúcnej ventilácie alebo smrť je riziko bias z dôvodu nezaslepenia hodnotiacich lekárov nízke.
- V klinickej štúdii nebola sledovaná kvalita života pacientov. Hodnotiaci skupina NCPE v rámci BENELUXA iniciatívy uvádza, že meranie utilít bábätiok a malých detí je náročné, ešte náročnejšie pri zriedkavých ochoreniach [31 (BENELUXA INITIATIVE, str. 150)].

Observačná štúdia LT-002

Po skončení štúdií, v ktorých bol ONA podaný, boli pacienti (po informovanom súhlase zákonného zástupcu) zaradení do dlhodobého sledovania v observačnej klinickej štúdií LT-002.

- 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 publikované, 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.
- Počet pacientov relevantných pre predmetné hodnotenie zapojených do dlhodobého sledovania je nízky. Podľa informácií od DR, ku 23.5.2022 bolo do štúdie zapojených ■ pacientov zo štúdie SPR1NT [1 (Odpoveď na Výzvu č. 1)] (oproti pôvodným 30 pacientom [20 (Suppl. Table 1)]).
- 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 porovnaní

ONA vs. BSC

Naivné porovnaní Strauss a kol, 2022a (kohorta 1) a Strauss a kol, 2022b (kohorta 2)

- Kľúčovou limitáciou naivných porovnaní je, že pre odstránenie heterogenity medzi porovnávanými populáciami pacientov neboli vykonané štatistické metódy – pre porovnanie účinku ONA vs. BSC boli z PNCR vybrané dáta od pacientov podľa počtu *SMN2* kópií [20].
- V naivnom porovnaní účinku ONA oproti BSC v kohorte 1 boli dáta od pacientov zo SPR1NT (n = 14) porovnávané s dátami od 23 pacientov z historickej štúdie PNCR s 2 kópiami *SMN2* génu [20]. Priemerný vek pacientov pri diagnóze bol v štúdií PNCR 5 mesiacov s priemerným nástupom symptómov v 3 mesiacoch života. U presymptomatických pacientov z kohorty 1 v SPR1NT bol priemerný vek pri diagnóze približne 1 týždeň. Z dôvodu pokročilejšieho ochorenia bolo priemerné dosiahnuté CHOP INTEND skóre na začiatku štúdie u pacientov v PNCR takmer dvojnásobne nižšie ako u pacientov v kohorte 1 v SPR1NT – 24,6 vs. 48,5 (Tabuľka 5).
- V naivnom porovnaní účinku ONA oproti BSC u pacientov s 3 kópiami *SMN2* génu boli dáta od pacientov zo SPR1NT (n = 15) porovnávané s výsledkami získanými od 81 pacientov z historickej štúdie [24]. Z článku nie je zrejmé s akou populáciou pacientov sú výsledky porovnávané, nakoľko autori naivného porovnania citujú ako zdroj dát pre BSC historickú štúdiu PNCR, do ktorej bolo podľa publikácie celkovo zaradených 79 pacientov [21].
- U presymptomatických pacientov je počet *SMN2* kópií najdôležitejším faktorom závažnosti a nástupu ochorenia [29 (SMC, str. 14), 32 (NCPE, str. 4)]. Do štúdie SPR1NT boli pacienti zaradení ešte pred manifestáciou symptómov, preto nie je zrejmé, ktorý typ SMA (1., 2., 3.) by sa u pacienta bez liečby rozvinul [29 (NICE, str. 936)].

ONA vs. NUS

MAIC; Study Report (Novartis)

Nepriame porovnanie ONA voči NUS bolo DR doplnené v rámci odpovede na Výzvu č. 1. MAIC analýzy sú vykonané separátne pre obe podskupiny pacientov sledovaných v klinických štúdiách ONA a NUS (prítomnosť 2/3 kópií *SMN2* génu). Interná validita oboch MAIC analýz je zhodná a zhrnutá v bodoch nižšie:

- Do nepriameho porovnania bolo zahrnutých veľmi málo pacientov, ktorí dostali ONA alebo NUS. Limitáciou je nezaslepený a nekontrolovaný charakter ONA 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 (napr. EFS).
- MAIC analýza neporovnáva intervencie z hľadiska bezpečnosti.
- Sponzorom MAIC analýzy je firma Novartis, čo predstavuje konflikt záujmov.

Externá validita

Klinická štúdia SPR1NT

- Do štúdie SPR1NT mohli byť zaradení iba presymptomatickí pacienti s 2 (kohorta 1) alebo 3 (kohorta 2) kópiami *SMN2* génu, striktné inklúzne kritériá považuje kanadská HTA agentúra CADTH za hlavnú limitáciu [33 (CADTH, str. 15)]. V slovenskom kontexte populácia úplne nekorešponduje s navrhovaným indikačným obmedzením – do 3 kópií *SMN2*; do štúdie neboli zaradení žiadni presymptomatickí pacienti s 1 kópiou *SMN2* – u väčšiny takýchto pacientov však predpokladáme nástup SMA ešte pred narodením (Tabuľka 2).
- U jedného pacienta (z celkového počtu 30 pacientov) bola genetickým testom zistená prítomnosť 4 kópií *SMN2* génu [29 (NICE, str. 937), 32 (NCPE, str. 5)]. Podľa navrhovaného indikačného obmedzenia má byť liečba s ONA určená pre presymptomatických pacientov do 3 kópií *SMN2* [1].
- Štúdia SPR1NT je globálnou multicentrickou štúdiou. Boli v nej zapojení pacienti z Ameriky, Európy (žiadny zo Slovenska alebo Českej republiky), Austrálie a Ázie [18].

Observačná štúdia LT-002

- Do štúdie LT-002 boli okrem presymptomatických pacientov, ktorým bol ONA podaný intravenóznou infúziou zaradení aj pacienti, ktorí ONA dostali intratekálne a symptomatickí pacienti. Tieto dve skupiny pacientov nespĺňajú indikačné obmedzenie v predmetnom hodnotení (symptomatickí pacienti sú predmetom hodnotenia 29A).
- Podľa DR, užívanie iných chorobu modifikujúcich terapií bolo v štúdiu LT-002 povolené [1]. Klinickí odborníci participujúci na hodnotení v Anglicku 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) [33 (CADTH, str. 4)]. V súčasnosti prebieha nábor pacientov do klinickej štúdie RESPOND (podskupina B), v ktorej sa má stanoviť klinická účinnosť kombinácie ONA a NUS s predpokladaným ukončením v roku 2024 [34]. 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, ktorá zvyšuje produkciu SMN proteínu, dokým nie je objasnená bezpečnosť tohto postupu.

Nepriame porovnania

ONA vs. BSC

Naivné porovnania Strauss a kol, 2022a (kohorta 1 vs. BSC) a Strauss a kol, 2022b (kohorta 2 vs. BSC)

V tejto časti reportujeme externú validitu historickej štúdie PNCR v porovnaní s ONA štúdiou SPR1NT. Externá validita klinickej štúdie SPR1NT je zhrnutá vyššie.

- Populácia reprezentujúca komparátor BSC v nepriamom porovnaní s účinkom ONA u pacientov s 2 kópiami *SMN2* (kohorta 1, SPR1NT) nereflektuje klinickú prax a indikačné obmedzenie v predmetnom hodnotení.

Napriek tomu, že boli, podľa Strauss a kol, 2022a, z PNCR do nepriameho porovnania vybraní pacienti s 2 kópiami *SMN2*, išlo o pacientov s klinickými príznakmi SMA, ktorá im bola diagnostikovaná v neskoršom veku ako by tomu bolo v klinickej praxi v predmetnej indikácii. Predmetom hodnotenia je stanovenie účinku ONA u presymptomatických pacientov.

- Základné charakteristiky pacientov z PNCR, ktorých výsledky boli porovnané s pacientmi, ktorým bol podaný ONA v kohorte 2 (SPR1NT), nie sú v nepriamom porovnaní Strauss a kol, 2022b uvedené. Preto nie je možné určiť, do akej miery sú charakteristiky týchto pacientov prenositelné na indikačné obmedzenie v predmetnom hodnotení.
- Počas mája 2005 až apríla 2009 boli do štúdie PNCR zapojení výlučne pacienti z USA.

ONA vs. NUS

MAIC analýzy; Study Report (Novartis) separátne pre podskupiny pacientov s 2 a 3 kópiami *SMN2* génu

- Populácia pacientov v SPR1NT (ONA) a NURTURE (NUS) z nepriamych porovnaní reflektuje očakávanú klinickú prax, nakoľko presymptomatickí pacienti v oboch štúdiách začali liečbu pred dovŕšením 6. týždňa veku. DR nenavrhuje indikačné obmedzenie v predmetnej indikácii, ktoré by obmedzovalo podanie ONA do veku 6 týždňov (ako je tomu v klinických štúdiách), napriek tomu, že je všeobecne známe, že čím skôr sa liek podá, tým skôr sa zastaví poškodzovanie motorických nervov (poškodené motorické nervy už nie je možné opraviť).
- Do štúdie SPR1NT ani NURTURE neboli zaradení žiadni pacienti zo Slovenska alebo Česka, napriek tomu, že ide o multicentrické štúdie s náborom aj v Európe [18, 23].

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Predpokladané ukončenie dlhodobej observačnej klinickej štúdie LT-002 je naplánované na rok 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. Nedostupnosť RCT fázy 3 vytvára značnú mieru neistoty klinického prínosu voči štandardnej terapii z dôvodu nutnosti využitia naivného porovnania, čo generuje riziko bias.

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 spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti v populácii presymptomatických pacientov so SMA s 2 alebo 3 kópiami SMN2 génu. ONA pri porovnaní s NUS ■■■■■■■■■■ a voči BSC dosiahol ICUR 103,5-tis. €/QALY. V ekonomickom modeli preukázal ONA klinický prínos voči štandardu liečby NUS (+ ■■■ QALY) aj BSC (+ ■■■ QALY).

Pri požadovanej úhrade je však prítomná extrémne vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v klinickej praxi splnené. Extrémne vysoká neistota vyplýva z viacerých dôvodov, najmä z dôvodu jednoramenného dizajnu štúdií, z neaplikovania nepriameho porovnania voči BSC 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 ■■■ % z požadovanej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Zolgensma na úrovni ■■■ €.

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

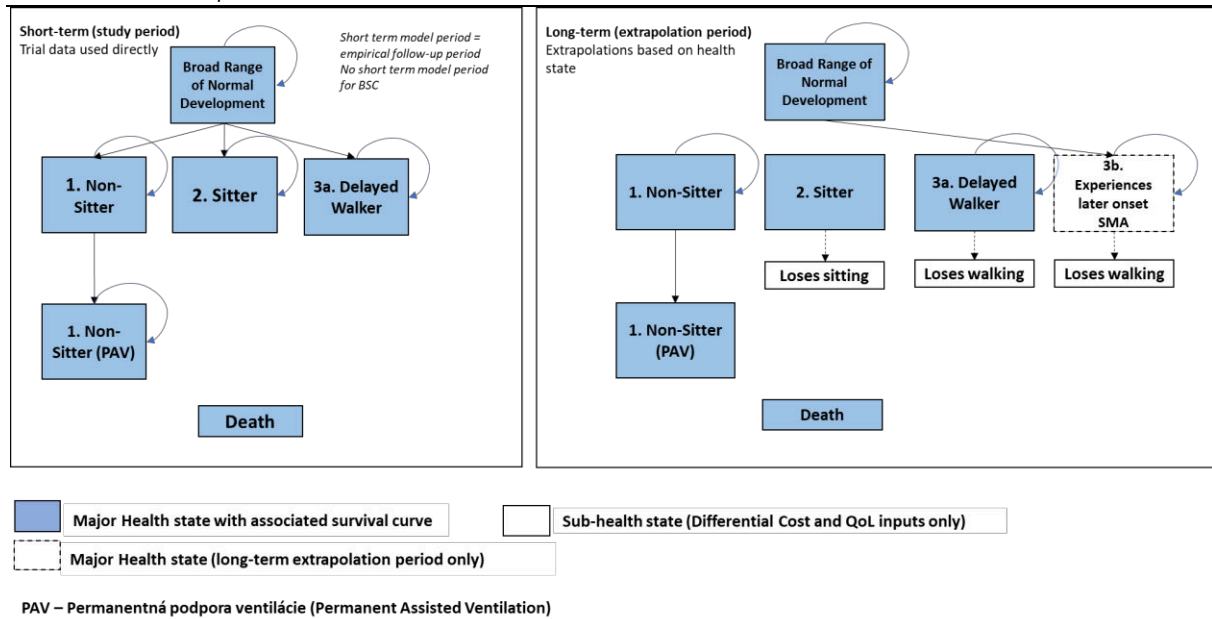
Za základný scenár považujeme aktualizovaný farmako-ekonomický model, ktorý DR dodal v rámci odpovede na Výzvu na opravu č. 1 dňa 7.3.2023. Aktualizovaný model obsahuje výsledky MAIC analýz, v ktorých je porovnávaný účinok ONA voči NUS v oboch podskupinách pacientov vzhľadom na dosahovanie motorických mílnikov aktualizované o dlhodobé dáta (z LT-002, data cut-off máj 2022; kohorta 1 vek 36 mesiacov a kohorta 2 vek 30 mesiacov). V modeli sa počíta nákladová efektívnosť ONA voči komparátorom pre obe podskupiny pacientov samostatne. Vo Výzve č. 1 sme taktiež požadovali dodanie nepriameho porovnania ONA voči BSC a doplnenie výsledkov do modelu, takúto úpravu DR v aktualizovanom modeli nevykonal. Rovnako nebol aktualizovaný FER o nové výsledky z aktualizovaného modelu.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil model nákladovej efektívnosti so štruktúrou Markovovho modelu, ktorý pozostáva z dvoch častí (Obrázok 6). Do krátkodobého modelu vstupujú pacienti liečení v klinických štúdiách ONA a NUS v presymptomatickom štádiu t.j. v zdravotnom stave (HS) ochorenia v súlade so širšou škálou normálneho vývoja (BRND). Počas zotrvania pacientov v krátkodobom modeli sú pacienti liečení ONA a NUS rozdelení do zdravotných stavov podľa motorických mílnikov dosiahnutých v klinických štúdiách. Do modelu vstupujú údaje od ONA pacientov do veku 30 (kohorta 2) resp. 36 (kohorta 1) mesiacov z vypracovaných MAIC analýz. Pacienti užívajúci NUS sú v krátkodobom modeli sledovaní do veku 48 mesiacov. Pacienti v ramene BSC priamo vstupujú do dlhodobého

modelu a sú rozdelení do zdravotných stavov podľa percentuálneho zastúpenia typov SMA v publikácii Calucho a kol, 2018 [35] a časom strácajú motorické funkcie kopírujúc prirodzený priebeh ochorenia.

Obrázok 6: Štruktúra predloženého modelu



Zdroj: [1]

Pacienti liečení ONA a NUS vstupujú do dlhodobého modelu v zdravotných stavoch, ktoré boli dosiahnuté na konci sledovania v krátkodobom modeli (tzn. podľa najvyššieho dosiahnutého motorického mílnika v klinickej štúdii) s predpokladom, že v ňom zotrávajú až do smrti.

Model umožňuje simuláciu straty motorických mílnikov u pacientov z ONA a NUS ramena s čím sa v základnom scenári nepočíta, nakoľko podľa vyjadrení DR doteraz žiadny pacient liečený ONA nestratil dosiahnutý motorický mílnik [1; 1 (odpoveď na Výzvu č.1)] a pre rameno NUS bol využitý rovnaký predpoklad. Presun pacientov do nižších zdravotných stavov je charakteristický zhoršeným prežívaním, zníženou kvalitou života a vyššími nákladmi na zdravotnú starostlivosť.

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.
- Štruktúru tvorenú krátkodobým a dlhodobým modelom **akceptujeme**. Podobná štruktúra modelu bola NICE akceptovaná pre populáciu symptomatických pacientov so SMA 1. typu [10 (časť 4.20)].
- Pre modelovanie účinnosti ONA vs. NUS boli použité MAIC analýzy, v ktorých sa upravovali dáta od pacientov liečených ONA. Takéto dáta potom vstupovali do modelu aj pre porovnanie s BSC, čo nepovažujeme za optimálne. Zmena má nízky dopad na ICUR ONA vs. BSC, preto túto skutočnosť **akceptujeme**.
- Pacienti s jednou kópiou *SMN2*: v modeli nie sú zahrnutí pacienti s jednou kópiou *SMN2*, hoci DR požaduje úhradu aj u týchto pacientov. DR nepreukázal klinický prínos a nákladovú efektívnosť u pacientov s jednou kópiou *SMN2* u presymptomatických pacientoch. EMA registrácia sa vzťahuje aj na pacientov s jednou kópiou. NIH súčasne hodnotilo intervenciu ONA aj pre symptomatických pacientov s SMA typom 1, do ktorého spadajú i pacienti s jednou kópiou *SMN2*. Podanie ONA v presymptomatickom stave by s ohľadom na charakter ochorenia a mechanizmus účinku bolo klinicky preferované. Ani u symptomatických pacientoch však 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.

- Typ modelu v zahraničí: NICE pri hodnotení lieku Zolgensma nemal k dispozícii samostatný model nákladovej efektívnosti v populácii presymptomatických pacientov, čo DR odôvodnil nedostupnosťou zreých dát zo štúdie SPR1NT, ktorá v tom čase ešte nebola ukončená a dostupné boli len priebežné výsledky. Pre zhodnotenie nákladovej efektívnosti v anglickom podaní DR využil analýzu 2 scenárov vo farmako-ekonomickom modeli pre symptomatickú populáciu pacientov so SMA 1. typu (hodnotenie 29A v slovenskom kontexte) [29 (NICE, str. 721-722, 1042)]. Niektoré predpoklady použité pre modelovanie nákladovej efektívnosti u populácie so SMA typu 1 sú však prenesiteľné na predmetné hodnotenie, preto sa v niektorých nasledujúcich častiach odvolávame na NICE hodnotenie.
V apríli 2023 bola zverejnená aktualizácia NICE hodnotenia nákladovej efektívnosti lieku Zolgensma u presymptomatických pacientov. Štruktúra predloženého modelu nákladovej efektívnosti je zhodná s tou v anglickom podaní a bola akceptovaná [36 (NICE 2023 Guidance, stať 3.5)].

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Model pracuje s predpokladom, že všetci pacienti dostávajúci ONA alebo NUS sú diagnostikovaní a dostanú liek ONA alebo NUS do dovŕšenia veku 6 týždňov (krátkodobý model) a do modelu vstupujú od narodenia (0. mesiac). Pacienti s BSC zaradení v jednotlivých zdravotných stavoch v dlhodobom modeli kopírujú prirodzený priebeh ochorenia. Časový horizont v krátkodobom modeli je ohraničený sledovaním pacientov liečených ONA a NUS v štúdiách. Za celkový časový horizont bol zvolený 100 rokov. Diskontná sadzba 5 % je zvolená pre prínosy aj náklady. Limitácia celkového prežívania v zdravotných stavoch všeobecnou mortalitou sa neaplikuje. Dĺžka cyklu je nastavená na 1 mesiac.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme** okrem podielu mužov. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V modeli nie je možnosť zvoliť si priemerný vek vstupu pacientov do modelu, nakoľko cieľovou populáciou pre hodnotenie v tejto indikácii sú presymptomatické bábätká, u ktorých sa predpokladá, že sú diagnostikované a liečené ONA alebo NUS takmer okamžite po narodení – do 6 týždňov veku. Pacienti v BSC sú v modeli sledovaní rovnako od narodenia. Nastavenie DR vzhľadom na hodnotenú indikáciu **akceptujeme**.
- V anglickom podaní bol v populácii pacientov so SMA 1. typu zvolený celoživotný časový horizont, čo bolo inštitútom NICE akceptované v oboch hodnoteniach [29 (NICE, str. 1004, 1006), 36 (NICE 2023, str. 392)]. Aktuálne predložený 100-ročný časový horizont považujeme za **akceptovateľný**. Použitá diskontácia vo výške 5 % je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- Limitácia prežívania všeobecnou mortalitou sa v modeli neaplikuje. Pre zdravotné stavy BRND, HS3a Delayed Walker a HS3b Experience later SMA onset je prežívanie modelované pomocou všeobecnej mortality. Pre ostatné zdravotné stavy platí, že pravdepodobnosť úmrtia (prechodová pravdepodobnosť do stavu Smrť) je vždy vyššia ako pravdepodobnosť úmrtia všeobecnej populácie. Nastavenie preto **akceptujeme**. Model pracuje s úmrtnostnou tabuľkou so zohľadnením pomeru mužov a žien na Slovensku.
- Do modelu vstupuje 49,4 %-né zastúpenie mužov vo Veľkej Británii. Pre konzistentnosť sme výpočet **upravili** tak, aby do modelu vstupoval podiel mužov zo SR (48,8 %). Údaje pochádzajú z roku 2020. Táto zmena znižuje ICUR oproti NUS o 2,7-tisíc € a zvyšuje oproti BSC o 10 € v celej populácii pacientov s 2 a 3 kópiami SMN2.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Do krátkodobého modelu DR po výzve na opravu č. 1 zahrnul výsledky MAIC analýz ONA voči NUS v populácii pacientov s 2 a 3 kópiami SMN2 génu. Výsledky o účinnosti ONA sú získané od pacientov (ktorí dostali ONA v SPR1NT štúdií) vo veku 18 (kohorta 1) alebo 24 mesiacov (kohorta 2) aktualizované o dlhodobé dáta (z LT-002) zo sledovania vo veku 30 (kohorta 2) a 36 (kohorta 1) mesiacov. Výsledky o účinnosti NUS sú podľa DR získané zo štúdie NURTURE z cut-offu vo februári 2021 (medián dĺžky sledovania je 4,9 roka). Dlhodobý prínos v OS (dlhodobý model) je modelovaný na základe extrapolácií dát o OS z observačných štúdií sledujúcich prirodzený priebeh SMA ochorení

typu 1-3 alebo podľa mortality všeobecnej populácie. Výber modelovania závisí od dosiahnutého stavu pacienta. Prínos BSC je modelovaný priamo na základe extrapolácií, bez použitia krátkodobého modelu. Do modelu nevstupujú žiadne nežiaduce účinky.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Hoci použité zdroje dát **akceptujeme**, zdôrazňujeme, že je prítomná veľká neistota. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Pre porovnanie s BSC sa aplikuje naivné porovnanie, je preto prítomné veľké riziko skreslenia výsledkov kvôli novej heterogenite porovnávaných populácií. DR nepredložil nepriame porovnanie.
- Údaje za BSC pacientov nie sú odvodené z presymptomatických pacientov, ale zo symptomatických pacientov. Do modelu vstupujú pacienti s 2 a s 3 kópiami *SMN2*. Tak ako bolo diskutované v časti 3 hodnotenia, u pacientov s 3 kópiami *SMN2* sa môže vyvinúť SMA typu 3, pri ktorom sa symptómy prejavujú vo veku nad 18 mesiacov. 15 pacientov s 3 kópiami bolo v štúdiu SPR1NT sledovaných do veku 24 mesiacov, potom 13 z nich pokračovalo do štúdie LT-002. Konzultovali sme preto s klinickou odborníčkou, či by sa u časti pacientov s 3 kópiami mohlo ochorenie prejavovať po 24 mesiacoch. Ak by to bolo klinicky možné, znamenalo by to zásadné skreslenie porovnania s BSC, keďže ONA by mohol u časti pacientov vychádzať priaznivo z dôvodu, že sa im ochorenie ešte nestihlo prejavovať (a v tom čase by sa neprejavilo ani bez liečby). Klinická odborníčka vyjadrila presvedčenie, že všetkým pacientom s 3 kópiami sa ochorenie prejaví do 24 mesiacov. Nastavenie preto **akceptujeme**.
- Nežiaduce udalosti v modeli nie sú zahrnuté. DR v anglickom podaní uvádza, že je ťažké oddeliť nežiaduce účinky z dôvodu liečby od komplikácií spojených so samotným ochorením, ktorých manažment je zahrnutý v nákladoch na jednotlivé zdravotné stavy. Dodáva, že profylaktické podávanie prednizolónu má minimálny dopad na náklady spojené s liečbou, preto tiež nie je zahrnuté v modeli. ERG pracovná skupina v NICE s vysvetlením DR súhlasila [29 (NICE, str. 1019-1020)]. Rovnako k tomu bolo pristúpené v aktualizovanom hodnotení, no bola vyjadrená neistota o možnom znížení prínosu a zvýšení nákladov na liečbu [36 (NICE 2023 Guidance, stať 3.6)]. Nastavenie preto **akceptujeme**, avšak tiež s neistotou. V 2/2023 Novartis listom informoval ŠÚKL, že u pacientov liečených ONA sa vyskytli fatálne prípady akútneho zlyhania pečene [26]. Tento aspekt nie je zohľadnený v modeli.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Krátkodobý model (ONA a NUS)

Zmyslom krátkodobého modelu je zaradenie pacientov liečených ONA a NUS podľa dosiahnutých motorických míľnikov do jednotlivých zdravotných stavov. Na začiatku sú všetci pacienti zaradení do zdravotného stavu „v súlade so širšou škálou normálneho vývoja“ (BRND). Pacienti, ktorí nedosiahnu míľnik motorického vývoja sú presúvaní do nižších zdravotných stavov (HS3a Delayed walker, HS2 Sitter a HS1 Non-sitter bez/s potrebou plúcnej podpory (PAV)). Prechod do stavu HS1 Non-sitter (PAV) je možný len zo stavu HS1 Non-sitter (No PAV)).

Výsledky o účinnosti ONA sú získané od pacientov (ktorí dostali ONA v SPR1NT štúdiu) vo veku 18 (kohorta 1) alebo 24 mesiacov (kohorta 2) aktualizované o dlhodobé dáta (z LT-002) zo sledovania vo veku 30 (kohorta 2) a 36 (kohorta 1) mesiacov. Výsledky o účinnosti NUS sú podľa DR získané zo štúdie NURTURE z cut-offu vo februári 2021 (medián dĺžky sledovania je 4,9 roka).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Z dlhších výsledkov o dosahovaní motorických míľnikov zo sledovania v LT-002 (data cut-off máj 2022) vyplýva, že % pacientov z kohorty 1 aj 2 liečených ONA je schopných samostatnej chôdze. DR pristúpil k tejto skutočnosti tak, že podľa upravených výsledkov z MAIC analýz do HS BRND priradil pacientov, ktorí boli vo veku 18 mesiacov schopní samostatne chodiť (% kohorta 1, % kohorta 2), ostatných (podľa výsledkov z dlhšieho sledovania) zaradil do HS (% kohorta 1, % kohorta 2). Zapracovanie výsledkov MAIC analýz do modelu **akceptujeme**.
- Podľa DR dodaného MAIC porovnania je v 3. roku života schopných samostatne chodiť (%) pacientov s 2 a (%) s 3 kópiami *SMN2* génu užívajúcich NUS. V modeli je pri NUS v 3. roku života chôdze schopných pacientov (% = pacientov v HS BRND a pacientov v HS Delayed walker)

s 2 a ■ % (■ pacientov v HS BRND) pacientov s 3 SMN2 kópiami. Podľa NIHO toto nastavenie pravdepodobne znevýhodňuje ONA voči NUS v populácii 2-kópiových pacientov, avšak túto rozdielnosť vo výsledku nie je možné jednoduchým spôsobom upraviť. Máme za to, že dopad na ICUR v prospech NUS nebude veľký, a preto nastavenie v modeli **akceptujeme**.

- Napriek zahrnutiu výsledkov MAIC analýzy pri sledovaní ONA pacientov vo veku 30 mesiacov (kohorta 2) a 36 mesiacov (kohorta 1) do engine hárku „Onasemnogene“ vstupujú empirické dáta z kratšieho patientskeho sledovania (26 mesiacov kohorta 1 a 24 mesiacov kohorta 2) dodaného v rámci žiadosti v pôvodnom modeli nákladovej efektívnosti a od 27. resp. 25. mesiaca je prežívanie v jednotlivých zdravotných stavoch odvodené z extrapolovaných dát. Za optimálnejšie by sme považovali, aby empirické dáta o zaradení do zdravotných stavov a celkovom prežívaní v aktualizovanom modeli vstupovali do 30. resp. 36. mesiaca života. Predpokladáme, že táto zmena by nemala významný dopad na ICUR, preto nastavenie **akceptujeme**.

Dlhodobý model

1) Prechodové pravdepodobnosti, vyprchanie prínosu, zotrvanie na liečbe

V základnom nastavení modelu pacienti liečení ONA a NUS neprechádzajú medzi zdravotnými stavmi, tzn. DR predpokladá, že pacienti zostanú zaradení v zdravotných stavoch od konca krátkodobého modelu až do smrti. Jediná TP, ktorá je v modeli použitá je pravdepodobnosť smrti pacienta. Pravdepodobnosť úmrtia pacienta v jednotlivých zdravotných stavoch je odvodená od DR zvolených klinických štúdií o prirodzenom priebehu SMA ochorenia typu 1 – 3, ktoré sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 13). DR v základnom nastavení nepočíta s ukončením liečby NUS, tzn., že všetci pacienti užívajú NUS až do konca života. V analýze scenára sa modeluje možná strata dosiahnutých motorických mílnikov na základe mesačnej pravdepodobnosti straty mílnika odvodennej z ohraničeného časového obdobia kedy k udalosti má dôjsť a predpokladu o celkovej proporcii pacientov, ktorí môžu stratiť schopnosť samostatného sedu/chôdze. (Tabuľka 10).

Tabuľka 10: Scenár s predpokladom o strate dosiahnutých motorických mílnikov u pacientov liečených ONA a NUS

Zdravotný stav (pôvodný)	Stratený motorický mílnik	Minimálny vek [rok]	Maximálny vek [rok]	Celkové % pacientov	Mesačná pravdepodobnosť straty mílnika [%]
Pacienti s 2 kópiami SMN2 génu					
HS3a Delayed walker	Samostatná chôdza	■	■	■	■
HS2 Sitter	Samostatný sed	■	■	■	■
Pacienti s 3 kópiami SMN2 génu					
HS3a Delayed walker	Samostatná chôdza	■	■	■	■
HS2 Sitter	Samostatný sed	■	■	■	■

Zdroj: [1]

V analýze ďalšieho scenára je možné modelovanie pacientov na NUS, ktorí ho prestali užívať, s čím je spojená strata najvyššie dosiahnutého mílnika. Strata dosiahnutých motorických mílnikov sa modeluje na základe mesačnej pravdepodobnosti straty mílnika odvodennej z ohraničeného časového obdobia kedy k udalosti má dôjsť a predpokladu o celkovej proporcii pacientov, ktorí môžu stratiť schopnosť samostatného sedu/chôdze (Tabuľka 11).

Tabuľka 11: Scenár s predpokladom o strate dosiahnutých motorických mílnikov u pacientov, ktorí prestali užívať NUS

Zdravotný stav (pôvodný)	Stratený motorický mílnik	Minimálny vek [rok]	Maximálny vek [rok]	% pacientov
Pacienti s 2 kópiami SMN2 génu				
HS3a Delayed walker	Samostatná chôdza	■	■	■
HS3b Experiences later SMA onset		■	■	■
HS2 Sitter	Samostatný sed	■	■	■
Pacienti s 3 kópiami SMN2 génu				
HS3a Delayed walker	Samostatná chôdza	■	■	■
HS3b Experiences later SMA onset		■	■	■
HS2 Sitter	Samostatný sed	■	■	■

Zdroj: [1]

Pre komparátor BSC sa strata mílnikov modeluje v základnom scenári rovnakým spôsobom ako v analýze scenárov u ONA a NUS. Percentuálne proporcie pacientov, ktorí stratia motorický mílnik v jednotlivých zdravotných stavoch je prevzaté z publikácie o prirodzenom priebehu ochorenia SMA typu 1 – 3 Wadman a kol, 2018 [37]. Percentuálne zloženie nesediacich pacientov, ktorí budú potrebovať pľúcnu ventiláciu (PAV) je prevzaté z publikácií Kolb a kol

[40] (2 kópie SMN2) a Wijngaarde a kol [39] (3 kópie SMN2). Percentuálne zastúpenie pacientov s BSC, ktorí stratili motorický mílnik, alebo potrebovali pľúcnu ventiláciu iba pre HS Non-sitter (No PAV) je uvedené nižšie (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Strata motorických mílnikov u pacientov liečených BSC

Počet SMN2 kópií	Strata motorických mílnikov/potreba PAV v zdravotných stavoch			
	Non-sitter (No PAV)*	Sitter	Delayed walker	Experience later SMA onset
2	13 %	25 %	68 %	47 %
3	21,9 %	25 %	68 %	47 %

* potreba pľúcnej ventilácie

Zdroj: [1, 37, 39, 40]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme avšak s veľkými výhradami a neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Nezahrnutie vyprchania prínosu považujeme za prvok extrémnej neistoty v modeli vyplývajúci z krátkodobého sledovania pacientov. [redacted] Časť pacientov však v dlhodobom sledovaní zapojená nebola ([redacted] z celkového počtu 29 pacientov zo SPR1NT) a nemáme o nich informácie. Hoci predložené nastavenie **akceptujeme**, konštatujeme neistotu.
- [redacted] % pacientov s 2 kópiami SMN2 zapojených do dlhodobého sledovania v LT-002 podstúpilo následnú liečbu. DR navrhuje indikačné obmedzenie vylučujúce možnosť následnej liečby (liečivami, ktoré zvyšujú produkciu SMN proteínu a ktoré sú v súčasnosti jedinými dostupnými alternatívami). Tento postup považujeme za neštandardný a spojený s veľkou neistotou. Máme za to, že dlhodobé prínosy lieku ONA u pacientov mohli byť sčasti dosiahnuté/udržané vplyvom následnej liečby. Neistota môže časom narastať, nakoľko môže následnú liečbu podstupovať čoraz viac pacientov. 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 proteínu, dokým nebude dostatok dát o bezpečnosti a účinnosti takéhoto liečebného postupu (viď 9.3).

Pôvodné nastavenie DR o tom, že žiadny pacient neprestane užívať NUS **akceptujeme**, na základe faktu, že žiadny z pacientov z klinickej štúdie NURTURE (priebežné výsledky po 4,9-ročnom mediánovom sledovaní) s liečbou NUS neskončil [38]. Predpoklad o dlhodobom zotrvaní na liečbe je však spojený s neistotou.

2) Rozdelenie do zdravotných stavov a modelovanie dlhodobého prínosu

Do dlhodobého modelu vstupujú pacienti liečení ONA a NUS v zdravotnom stave prislúchajúcom najvyššiemu dosiahnutému mílniku v klinickej štúdií (z krátkodobého modelu). Pacienti s BSC vstupujú do modelu v zdravotných stavoch podľa percentuálneho zastúpenia typov SMA v publikácii Calucho a kol, 2018 [35]. Cieľom dlhodobého modelu je vyjadrenie dlhodobého prínosu liečby (ONA, NUS, BSC) vypočítaného na základe extrapolácií OS získaných v observačných štúdiách sledujúcich prirodzený priebeh ochorenia u pacientov so SMA 1. – 3. typu, ktorý je prenositeľný na zdravotné stavy použité v modeli. Prehľad zdravotných stavov a štúdií charakterizujúcich prirodzený priebeh ochorenia v zdravotných stavoch v základom nastavení DR je zhrnutý v tabuľke nižšie (Tabuľka 13). Výsledné prežívanie je odvodené podľa miery zastúpenia jednotlivých stavov a ich predikcií prežívania. To napríklad znamená, že ak väčší podiel pacientov na ONA v porovnaní s BSC skončí pre ilustráciu v stave HS3a Delayed walker, väčšia časť prežívania sa bude riadiť všeobecnou mortalitou, z čoho bude generovaný prínos ONA v prežívaní.

Tabuľka 13: Prehľad zdravotných stavov a zdroj pre extrapolácie OS v jednotlivých zdravotných stavoch podľa DR

Zdravotný stav	Prislúchajúci SMA typ	Zdroj pre extrapoláciu OS v dlhodobom modeli (základné nastavenie DR)	Zvolená parametrizácia (základné nastavenie DR)
HS BRND	-	Všeobecná populácia	-
HS3b Later SMA onset	3.	Všeobecná populácia	-
HS3a Delayed walker	3.	Všeobecná populácia	-
HS2 Sitter	2.	Wijngaarde a kol, 2020 [39]	Exponential
HS1 Non-sitter (No PAV) – 2 kópie SMN2	1.	Kolb Natural History (2 copy) [40]	Weibull
HS1 Non-sitter (No PAV) – 3 kópie SMN2	1.	Wijngaarde a kol, 2020 Natural History (3 Copy) [39]	Gamma
HS1 Non-sitter (PAV)	1.	Gregoretti a kol, 2013 [41]	Krivka vzniknutá vážením 2 extrapolácií

BRND – v súlade so širšou škálou normálneho vývoja; DR – držiteľ registrácie; HS – zdravotný stav; OS – celkové prežívanie; PAV – permanentná ventilačná podpora; SMA – spinálna muskulárna atrofia Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, preferované NIHO nastavenia sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 14), rozdiel voči pôvodnému nastaveniu DR je zvýraznený tučným písmom. K prípadným zmenám sa bližšie vyjadrujeme pri jednotlivých zdravotných stavoch. Časový priebeh prežívania 2- a 3-kópiových pacientov na ONA, NUS a BSC v NIHO nastavení je uvedený na obrázku nižšie (Obrázok 7).

Tabuľka 14: Zdroj pre extrapolácie OS v jednotlivých zdravotných stavoch v NIHO nastavení

Zdravotný stav	Prislúchajúci SMA typ	Zdroj pre extrapoláciu OS v dlhodobom modeli (NIHO nastavenie)	Zvolená parametrizácia (NIHO nastavenie)
HS BRND	-	Všeobecná populácia	-
HS3b Later SMA onset	3.	Všeobecná populácia	-
HS3a Delayed walker	3.	Všeobecná populácia	-
HS2 Sitter	2.	Zerres a kol, 1997 [42]	Generalised Gamma
HS1 Non-sitter (No PAV) – 2 kópie SMN2	1.	Kolb Natural History (2 copy) [40]	Weibull
HS1 Non-sitter (No PAV) – 3 kópie SMN2	1.	Wijngaarde a kol, 2020 Natural History (3 Copy) [39]	Gamma
HS1 Non-sitter (PAV)	1.	Gregoretti a kol, 2013 [41]	Krivka vzniknutá vážením 2 extrapolácií

Zdroj: [1, 29]

Obrázok 7: Prežívanie pacientov na liečbe v NIHO nastavení



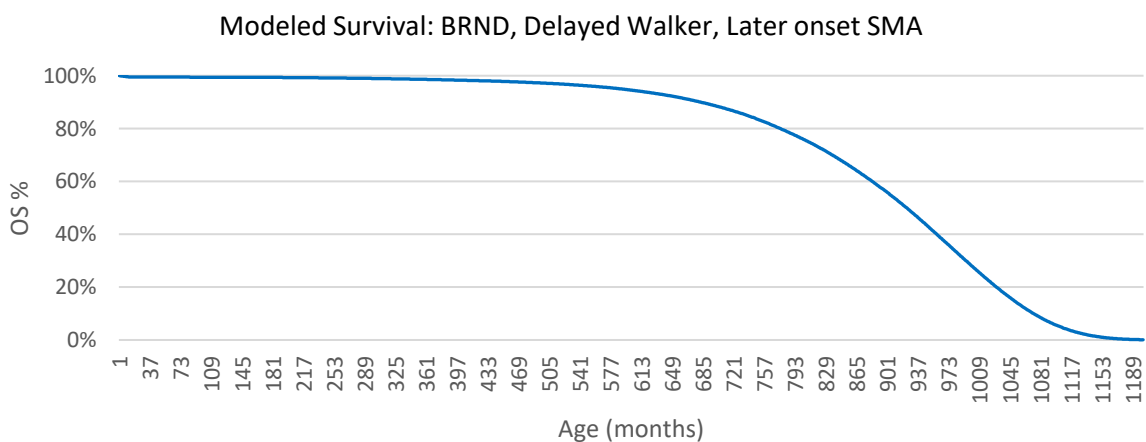
BSC – najlepšia podporná liečba; NUS – nusinersen; ONA – onasemnogén abeparovok; OS – celkové prežívanie

Zdroj: NIHO na základe predloženého FE modelu

Zdravotné stavy BRND, Later SMA onset a Delayed walker

Pri OS pre zdravotné stavy BRND, Delayed walker a Later SMA onset (využíva sa pri modelovaní OS iba pre BSC) je v základnom scenári využitá krivka prežívania všeobecnej populácie (Obrázok 8).

Obrázok 8: Modelovanie OS pre zdravotné stavy BRND, Later SMA onset a Delayed walker



BRND – v súlade so širšou škálou normálneho vývoja; OS – celkové prežívanie

Zdroj: [1]

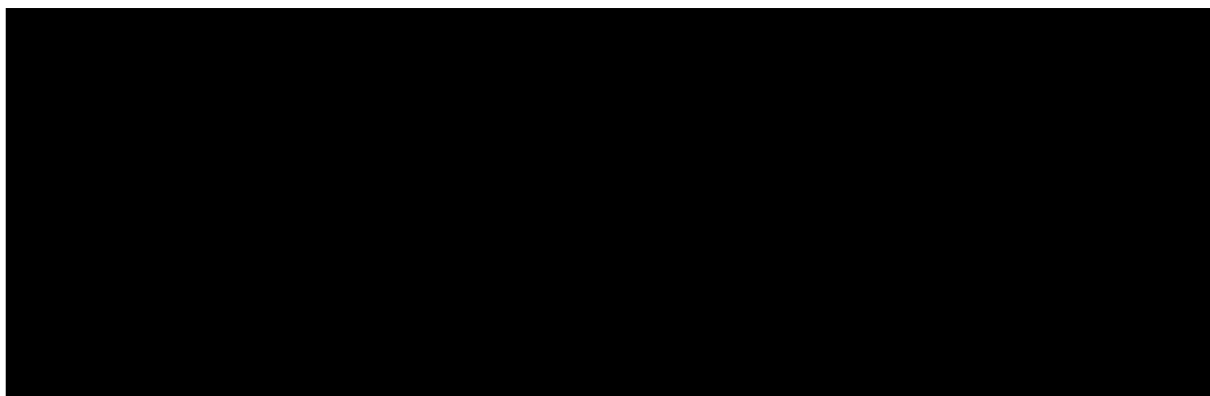
Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme predpoklad DR, že prežívanie pacientov schopných samostatnej chôdze (v predmetnom hodnotení zdravotné stavy BRND, Delayed walker a Later SMA onset) bude zhodné s prežívaním všeobecnej populácie, avšak je spojený so značnou mierou neistoty z dôvodu chýbajúcich dlhodobých dát. Klinickí experti ERG participujúci na hodnotení lieku Zolgensma u symptomatických SMA 1 pacientov v anglickom podaní rovnako s týmto predpokladom súhlasili, no zdôraznili, že neexistujú žiadne dlhodobé údaje, ktoré by naznačovali, že by tomu tak bolo a že títo pacienti budú mať stále nejaké zdravotné problémy spojené so SMA [29 (NICE, str. 1018)]. U populácie presymptomatických pacientov predpokladáme menšie zdravotné problémy spojené so SMA, nakoľko sa liečba podáva ešte pred nástupom symptómov. V aktualizovanom práve prebiehajúcom hodnotení NICE je toto nastavenie akceptované [36 (NICE 2023, str. 71, 72)].

Zdravotný stav Sitter

Pri OS pre zdravotný stav HS2 Sitter DR využíva parametrizáciu dát pomocou exponenciálnej funkcie, ktorá bola DR zvolená na základe najlepšieho štatistického fitu. Prežívanie pacientov v tomto zdravotnom stave bolo modelované na základe poolovaných dát od pacientov so SMA typu 2a (n = 75) a 2b (n = 51) z publikácie Wijngaarde a kol, 2020 [39] a následne porovnané so všeobecnou mortalitou z Holandska (nakoľko ide o holandskú štúdiu) cez konštantný pomer rizika (HR) (Obrázok 9). Na tento zdravotný stav sa neaplikuje veková hranica dožitia. AIC a BIC kritériá s HR sú uvedené nižšie (Tabuľka 15).

Obrázok 9: Modelovanie OS pre zdravotný stav Sitter



Gen pop – všeobecná mortalita; OS – celkové prežívanie

Zdroj: [1]

Tabuľka 15: AIC a BIC kritériá pre parametrizácie OS v HS Sitter

Distribúcia	Sitter		
	AIC	BIC	HR
Exponential			
Weibull			
Lognormal			
Loglogistic			
Generalised Gamma			
Gompertz			
Gamma			

AIC – Akaiikovo informačné kritérium; BIC – Bayesovské informačné kritérium; HR – pomer rizika

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

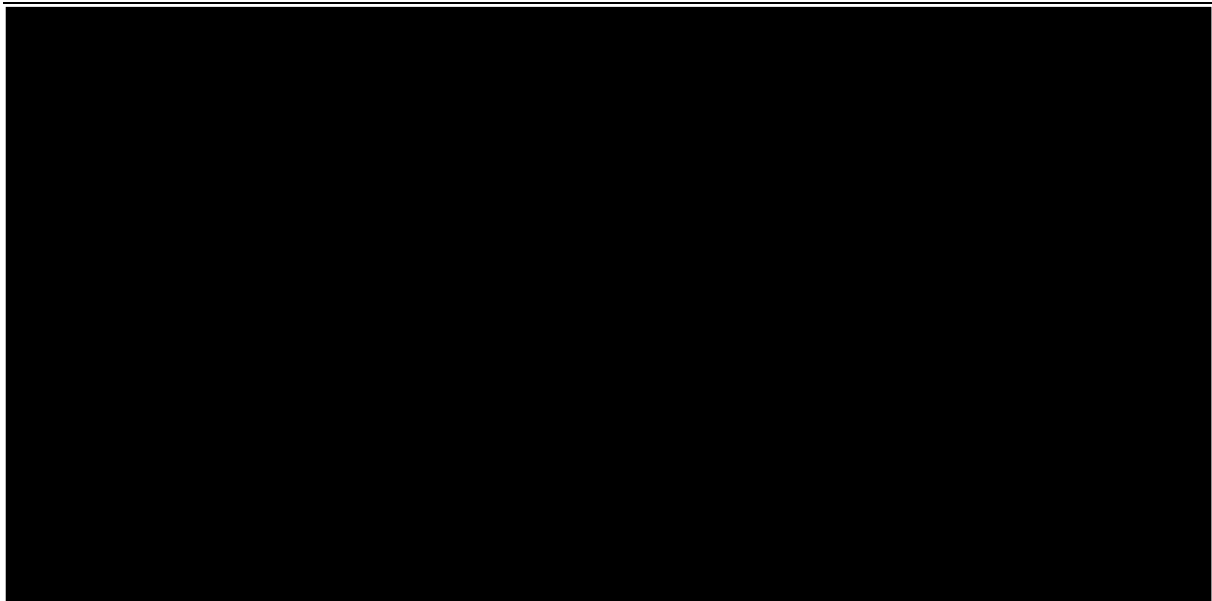
Neakceptujeme DR spôsob modelovania dlhodobého prežívania pacientov v HS Sitter. Pre extrapoláciu prínosu u pacientov v zdravotnom stave Sitter bola v NICE použitá štúdia Zerres a kol, 1997 [42], ktorú preferujeme aj v našom nastavení. Na základe vizuálnej inšpekcie (Obrázok 10) a AIC a BIC kritérií (Tabuľka 16) bola pre extrapoláciu zvolená funkcia generalizovaná gama [29 (NICE, str. 1017, 1018)]. Preferujeme rovnaké nastavenia, z dôvodu ktorého sa zvýši ICUR voči NUS o 1,56 mil. € ([redacted]) a voči BSC o 1,7-tis. € u celej sledovanej populácie pacientov (2 aj 3 kópie SMN2).

Tabuľka 16: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre zdravotný stav Sitter podľa NIHO nastavenia

Sitter		
Distribúcia	AIC	BIC
Exponential		
Weibull		
Log-normal		
Log-Logistic		
Gen. Gamma		
Gompertz		
Gamma		

Zdroj: [1]

Obrázok 10: Modelovanie OS pre zdravotný stav Sitter podľa NIHO



Gen. Pop. – všeobecná populácia; OS – celkové prežívanie

Zdroj: [1]

Zdravotný stav Non-sitter (No PAV) – 2 kópie SMN2 génu

Pre modelovanie OS pre zdravotný stav Non-sitter (No PAV) s pacientami s 2 kópiami SMN2 génu DR využíva parametrizáciu pomocou Weibullovej funkcie. Zdrojom pre extrapolácie je observačná štúdia pacientov so SMA 1. typu s 2 kópiami SMN2. Prehľad parametrizácií (Obrázok 11) a AIC a BIC kritérií (Tabuľka 17) je uvedený nižšie. Podľa základného nastavenia modelu sa 2-kópioví pacienti v tomto zdravotnom stave dožívajú maximálne 4 roky.

Obrázok 11: Modelovanie OS pre zdravotný stav Non-sitter (no PAV) v populácii pacientov s 2 kópiami SMN2



Gen. Pop. – všeobecná mortalita; OS – celkové prežívanie; PAV – permanentná ventilačná podpora

Zdroj: [1]

Tabuľka 17: AIC a BIC kritériá pre parametrizácie OS v HS Non-sitter (No PAV) u pacientov s 2 kópiami SMN2

Non-sitter (No PAV), 2 kópie SMN2		
Distribúcia	AIC	BIC
Exponential		
Weibull		
Lognormal		
Loglogistic		
Generalised Gamma		
Gompertz		
Gamma		

AIC – Akaikovo informačné kritérium; BIC – Bayesovské informačné kritérium; PAV – permanentná ventilačná podpora

Zdroj: [1]

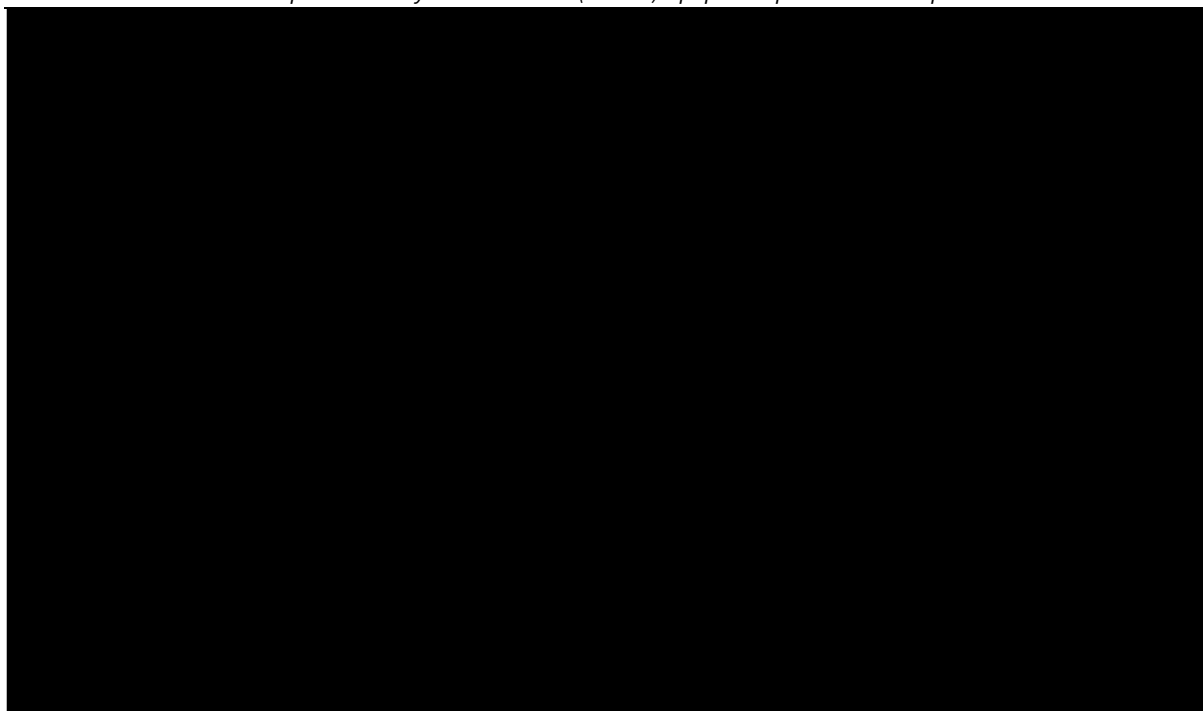
Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber Weibullovej funkcie a zdroj dát pre modelovanie prežívania pacientov v HS Non-sitter (No PAV) – 2 kópie SMN2 podľa NICE **akceptujeme** [29 (NICE, str. 1014, 1018), 36 (NICE 2023, str. 71, 72)].

Zdravotný stav Non-sitter (No PAV) – 3 kópie SMN2 génu

Pri OS pre zdravotný stav Non-sitter (No PAV) sa využíva parametrizácia dát pomocou funkcie gama, ktorá bola podľa DR zvolená na základe najlepšieho štatistického fitu (Obrázok 12, Tabuľka 18). Na 3-kópiových pacientov v tomto zdravotnom stave sa neaplikuje veková hranica celkového prežívania.

Obrázok 12: Modelovanie OS pre zdravotný stav Non-sitter (no PAV) v populácii pacientov s 3 kópiami SMN2



Gen. Pop. – všeobecná mortalita; OS – celkové prežívanie; PAV – permanentná ventilačná podpora

Zdroj: [1]

Tabuľka 18: Modelovanie OS pre zdravotný stav Non-sitter (no PAV) v populácii pacientov s 3 kópiami SMN2

Non-sitter (No PAV), 3 kópie SMN2		
Distribúcia	AIC	BIC
Exponential		
Weibull		
Lognormal		
Loglogistic		
Generalised Gamma		
Gompertz		
Gamma		

AIC – Akaiikovo informačné kritérium; BIC – Bayesovské informačné kritérium; PAV – permanentná ventilačná podpora

Zdroj: [1]

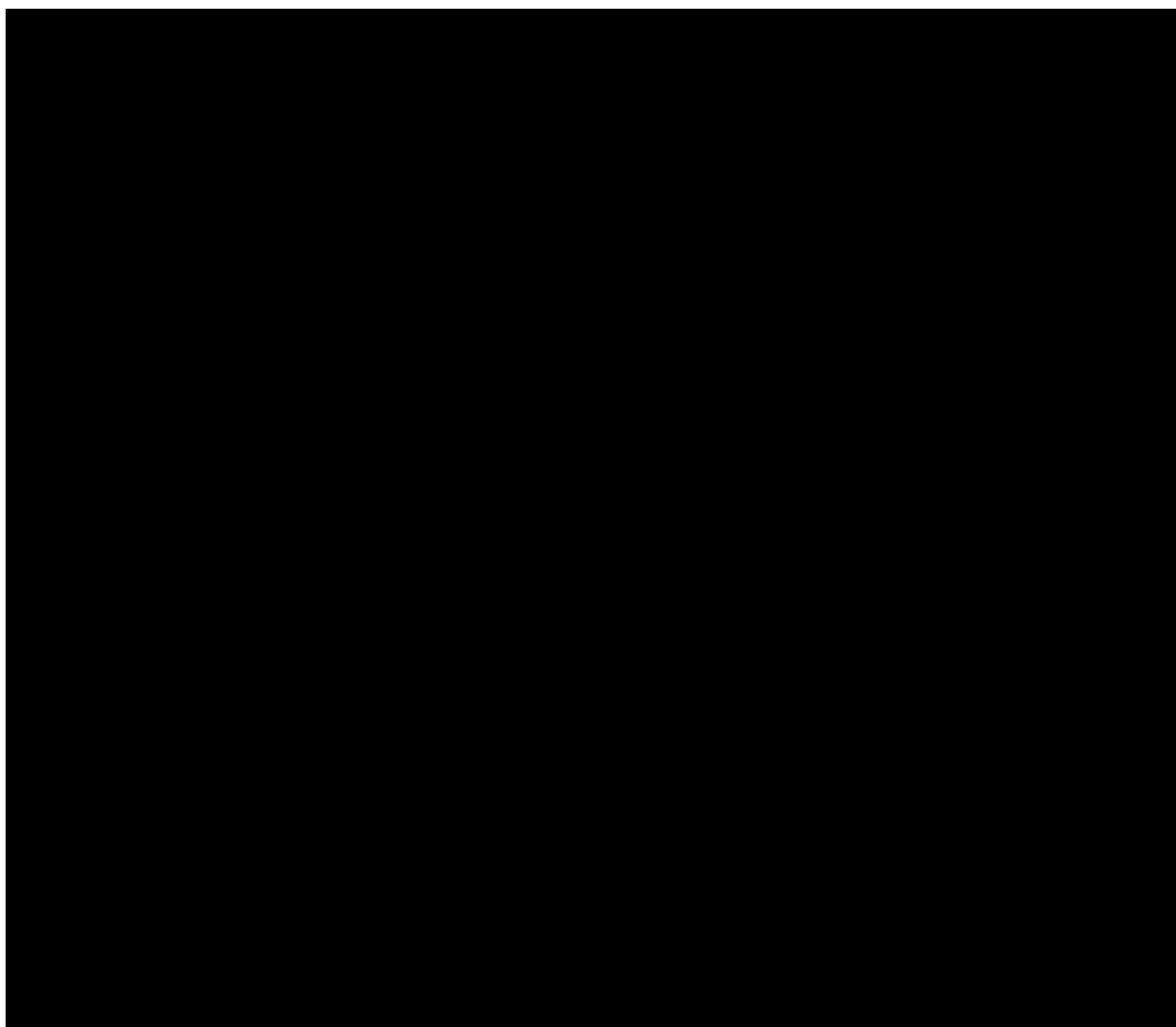
Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme zvolený zdroj dát pre modelovanie prínosu liečby v populácii pacientov s 3 kópiami SMN2 génu zaradenými do HS Non-sitter (No PAV), nakoľko pacienti v štúdií Wijngaarde a kol, 2020 boli spomedzi všetkých možností sledovaní najdlhšie. DR pre extrapoláciu dát o OS zvolil gama funkciu, ktorá podľa AIC a BIC kritérií vychádza ako najpriaznivejšia. Nastavenie tiež **akceptujeme**. Rovnaké nastavenie bolo akceptované v aktualizovanom hodnotení NICE vydanom v apríli 2023 [36 (NICE 2023, str. 71, 72)].

Zdravotný stav Non-sitter (PAV)

Prežívanie pacientov v zdravotnom stave Non-sitter (PAV) je modelované na základe vážených dát o prežívaní pacientov so SMA 1. typu, ktorí potrebujú ako podporu ventilácie buď tracheostómiu (Trach), alebo neinvazívnu podporu (NRA/NIV; Obrázok 13). Jednotlivé AIC a BIC kritériá pre obe subpopulácie sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 19). Pre modelovanie prežívania pacientov s Trach bola použitá lognormálna funkcia, pre pacientov s NRA/NIV exponenciálna funkcia. Podľa Gregoretti a kol, 57,5 % pacientov z pozorovanej kohorty pacientov potrebuje invazívnu podporu ventilácie (Trach), zvyšní pacienti využívajú neinvazívnu podporu ventilácie [1, 41]. V modeli je pre pacientov na Trach nastavený maximálny limit dožitia 16 rokov, pre pacientov na NRA/NIV je to 4-ročný limit dožitia.

Obrázok 13: Modelovanie OS pre zdravotný stav Non-sitter (PAV)



Gen. Pop. – všeobecná mortalita; mo. – mesiac; NIV/NRA – neinvazívna podpora dýchania; OS – celkové prežívanie; PAV – permanentná ventilačná podpora; Trach – tracheostómia Zdroj: [1]

Tabuľka 19: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre zdravotný stav Non-sitter (PAV)

Distribúcia	Non-sitter (PAV)			
	Trach		NIV/NRA	
Exponential				
Weibull				
Lognormal				
Loglogistic				
Generalised Gamma				
Gompertz				
Gamma				

AIC – Akaikovo informačné kritérium; BIC – Bayesovské informačné kritérium; HR – pomer rizika; NIV/NRA – neinvazívna podpora dýchania; OS – celkové prežívanie; PAV – permanentná ventilačná podpora; Trach – tracheostómia

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** výber zdroja dát aj percentuálne rozdelenie pacientov na neinvazívnej a invazívnej pľúcnej ventilácii.

- **Neakceptujeme** limitáciu prežívania u pacientov s NRA/NIV. Na základe ERG preferencií v NICE hodnotení sme využili limitáciu prežívania pacientov do 16 rokov [29 (NICE, str. 1016)]. Zmena nastavenia má za následok zachovanie ICUR voči NUS a zvýšenie ICUR o 682 € a voči BSC u celej sledovanej populácie pacientov (2 aj 3 kópie SMN2).

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR vo FER uvádza, že vstupné údaje o kvalite života sú identické ako v populácii pacientov so SMA 1. typu (indikácia A) [1] a boli použité aj v oboch podaniach pre NICE [10 (NICE Guidance, časť 4.30), 36 (NICE 2023, str. 397)]. Jedná sa však len o utility v základných zdravotných stavoch, ktoré sú pre obe indikácie rovnaké. Model v indikácii presymptomatických pacientov do 3 SMN2 kópií obsahuje navyše možnosť modelovania straty dosiahnutého samostatného sedu alebo chôdze a s tým spojeným dekrementom v utilite, čo je v súlade s novou žiadosťou podanou pre NICE [36 (NICE 2023, str. 397)]. Kvalita života pacientov, ktorí stratili schopnosť sedieť sa znížila na kvalitu života zhodnú s pacientami, ktorí schopnosť samostatného sedenia nedosiahli (0,19). Kvalita života pacientov, ktorí stratia schopnosť samostatnej chôdze je znížená na hodnotu 0,774. DR v modeli uvádza ako zdroj hodnoty klinickú štúdiu CHERISH. Pre výpočet veku viazanej kvality života všeobecnej populácie bola použitá metóda podľa Aru a Braziera publikovaná v roku 2010 [43]. V modeli je zohľadnený pokles utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku. Inkrementy utilít u pacientov na liečbe ONA nie sú v základnom scenári DR aplikované.

Tabuľka 20: Hodnoty utilít jednotlivých zdravotných stavov vstupujúcich do ekonomického modelu

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Základné zdravotné stavy (nastavenie DR)	
HS BRND	všeobecná populácia
HS3b Later SMA onset	všeobecná populácia
HS3a Delayed walker	všeobecná populácia
HS2 Sitter	0,60
HS1 Non-sitter (No PAV)	0,19
HS1 Non-sitter (PAV)	0,00
Utility po strate dosiahnutých motorických mílnikov	
Strata schopnosti sedieť	0,19
Strata schopnosti chodiť	0,774

Zdroj: [1, 10 (NICE Guidance, časť 4.30), 36 (NICE 2023, str. 397)]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V NICE (pre populáciu pacientov so SMA 1. typu) boli použité a akceptované rovnaké utility pre základné stavy ako v predloženom modeli. Tieto nastavenia **akceptujeme**.
- **Akceptujeme** použitie hodnoty utility pacientov v HS1 Non-sitter ako utilitu u pacientov, ktorí stratili schopnosť samostatne sedieť.
- Hodnota kvality života u pacientov, ktorí stratili schopnosť chodiť (0,774) je spomínaná v NICE hodnotení liečiva RIS iba raz a má charakterizovať zdravotný stav pacientov so SMA 2. typu, ktorí stratili motorickú funkciu [44 (NICE RIS, str. 133)]. V aktualizovanom NICE hodnotení účinnosti ONA v populácii presymptomatických pacientov je táto hodnota akceptovaná, resp. EAG pracovná skupina k nej nezaujala zamietavé stanovisko [36 (NICE 2023)]. Pôvodné nastavenie však **neakceptujeme** a preferujeme použitie utility ako u sediacich pacientov, čiže 0,6. Aplikujeme teda rovnaký princíp ako pri strate schopnosti sedieť. Nepovažujeme za dostatočne klinicky odôvodnené, aby pacienti po strate schopnosti chodiť mali vyššiu utilitu ako sediaci pacienti. Zmena nemá vplyv na ICUR ONA vs. NUS a znižuje ICUR oproti BSC o 916 € (v celej populácii sledovaných pacientov).
- Do výpočtu na vek viazanej kvality života podľa Aru a Braziera [43] vstupuje 49,4 %-né zastúpenie mužov vo Veľkej Británii. Pre konzistentnosť sme výpočet **upravili** tak, aby do modelu vstupoval podiel mužov zo SR (48,8 %). Údaje pochádzajú z roku 2020. Táto zmena znižuje ICUR oproti NUS o 2,7-tisíc € a zvyšuje oproti BSC o 10 € v celej populácii pacientov s 2 a 3 kópiami SMN2.

5.2.6. Náklady

Náklady na lieky a ich podanie

Spinraza

DR v modeli použil úhradu lieku Spinraza (76 525,53 €) z kategorizačného zoznamu z 10/2022 [45]. Náklady na podanie lieku boli získané v kvalitatívnom prieskume vykonanom firmou Pharm-In (*Vybraný manažment liečby a nákladovosť pri spinálnej muskulárnej atrofii u detských pacientov na Slovensku*). 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 229,73 €/podanie [46].

Zolgensma

DR v modeli použil navrhovanú úhradu lieku vo výške ■■■ €. Náklady na podanie intravenózneho infúzie v dĺžke trvania jednej hodiny predstavuje 7,18 €/podanie [46].

BSC

DR v modeli nepredpokladá dodatočné náklady na BSC (nad rámec nákladov na zdravotné stavy).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Oficiálne jednotkové náklady na liek Spinraza sme porovnali s údajmi z 3/2023 kategorizačného zoznamu, úhrada ostala nezmenená [45].
- 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 má oproti základnému scenáru dopad len na ICUR voči NUS a to ■■■ mil. € v celej populácii pacientov s 2 a 3 kópiami SMN2.

Náklady na zdravotné stavy [1, 46]

Náklady na manažment pacientov v jednotlivých zdravotných stavoch (Tabuľka 21) boli identifikované v rámci kvalitatívneho prieskumu od Pharm-In vykonaného v roku 2022. 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 aktuálne platných sadzieb systému DRG [47]. Náklady na zdravotnú starostlivosť podľa definovaných zdravotných stavov sa prepočítali na priemerného pacienta a definovanú časovú jednotku [1, 46].

Tabuľka 21: Náklady na manažment pacientov v jednotlivých zdravotných stavoch

Zdravotná starostlivosť	Zdravotné stavy				
	BRND	Delayed Walker; Experiences later SMA onset	Sitter; Delayed Walker (lost walking); Experiences later SMA onset	Non-sitter; Sitter (lost sitting)	Non-sitter (PAV)
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 €

BRND – v súlade so širšou škálou normálneho vývoja; PAV – permanentná ventilačná podpora; SMA – spinálna muskulárna atrofia

Zdroj: [1, 46]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s výhradou**. V publikácii sa neuvádza presný výpočet s dátami, ktoré doň vstupujú, vo FER náklady rovnako nie sú bližšie rozpísané. Nepredpokladáme však, že by potenciálne zmeny mohli ovplyvniť závery hodnotenia.

Náklady na následnú liečbu

DR nepočíta s nákladmi na následnú liečbu, nakoľko v modeli nepočíta s možnosťou následnej liečby po žiadnej z v modeli použitých liečob.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s veľkou výhradou a neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Nastavenie následnej liečby v modeli nie je možné, DR nepočíta s tým, že následná liečba bude po liečbe ONA potrebná. Napriek tomu, v klinickej štúdii LT-002 (data cut-off máj 2022) pri sledovaní presymptomatických pacientov, až ■■■ % pacientov s 2 kópiami *SMN2* a ■■■ % pacientov s 3 kópiami *SMN2* podstupuje následnú liečbu NUS/RIS [1 (Odpoveď na Výzvu č. 1)]. NICE na základe názoru klinických odborníkov pri hodnotení nákladovej efektívnosti v populácii symptomatických pacientov so SMA 1. typu s následnou liečbou neráta [29 (NICE, str. 1030)], naopak írské NCPE pripravilo analýzu scenáru, v ktorom predpokladá (na základe pozorovania symptomatických pacientov z LT-001) 40 %-né zastúpenie pacientov na následnej liečbe [31 (NCPE, str. 211)].
- Prístup DR o zahrnutí indikačného obmedzenia vylučujúceho následnú liečbu (liečivami, ktoré zvyšujú produkciu SMN proteínu a ktoré sú v súčasnosti jedinými dostupnými alternatívami) je neštandardný a spojený s veľkou neistotou. Máme za to, že dlhodobé prínosy lieku ONA u pacientov mohli byť sčasti dosiahnuté/udržané vplyvom následnej liečby. Neistota môže časom narastať, nakoľko môže následnú liečbu podstupovať čoraz viac pacientov.
- 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 proteínu, dokým nebude dostatok dát o bezpečnosti a účinnosti takéhoto liečebného postupu.

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)

ONA sa podáva ako jednorazová intravenózna infúzia s dávkovaním vypočítaným individuálne podľa hmotnosti pacienta. NUS sa podáva intratekálnou injekciou, pričom sa má podľa SPC pri jednom podaní spotrebovať celý injekčný roztok. Model preto nezohľadňuje odpad z nespotrebovaného balenia.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Náklady na novorodenecký skrining

DR v modeli nákladovej efektívnosti nepočíta s nákladmi na novorodenecký skrining, ktorý je nevyhnutný pre identifikáciu cieľovej populácie pre liek Zolgensma v predmetnej indikácii.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, hoci je spojené s neistotou. Na základe diskusie s odborníkmi považujeme za pravdepodobné (ale neisté), že skrining bude hrazený z verejných zdrojov bez ohľadu na to, či ONA bude kategorizovaný.

- Pilotný projekt komplexného novorodeneckého SMA skriningu na Slovensku mal prebiehať do konca marca 2023. Náklady na skrining boli hrazené MZ SR a výrobcami v súčasnosti dostupných liekov na SMA (Novartis, Biogen, Roche) [4]. Či bude prebiehať v budúcnosti novorodenecký skrining a kto bude náklady na skrining niešť je otázne. Vo FER DR uvádza, že náklady na genetické potvrdenie diagnózy u symptomatických pacientov so SMA 1. typu kompenzuje priamo firma Novartis ako výrobca lieku [1 (str. 43)]. V časti FER o presymptomatických pacientoch sa nič také neuvádza a tvrdenie nie je prenesiteľné na predmetnú populáciu, nakoľko sa nejedná o potvrdenie diagnózy, ale o jej stanovenie.

- Otázka skríningu bola riešená aj v NICE a CADTH. V čase hodnotenia vo Veľkej Británii nebol zavedený novorodenecký skrínung, presymptomatickí pacienti mohli byť identifikovaní iba na základe rodinnej anamnézy. Nakoľko v tom čase nebola dostupná liečba presymptomatických pacientov, nebola potreba novorodeneckého skrínungu. ERG navrhuje, aby firma niesla náklady na skrínung alebo aby do modelu nákladovej efektívnosti boli zahrnuté náklady na testovanie [29 (NICE, str. 1046)]. V súčasnosti sa v Spojenom kráľovstve vykonáva pilotný skrínung SMA a vyhodnocuje sa uskutočniteľnosť národného novorodeneckého skrínungu SMA [36 (NICE 2023, str. 28), 48]. V kanadskom podaní bol využitý predpoklad, že na identifikovanie 1 pacienta so SMA typu 1 je potrebné vyšetriť 10 000 živonarodených detí s nákladom 10 \$ [49 (CADTH, str. 13)].

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

Model funguje spoľahlivo, počas hodnotenia neboli zistené technické nedostatky, ktoré by sťažovali adekvátne overenie nákladovej efektivity. Výsledky sa v modeli prepočítavajú okamžite a automaticky, bez využitia makier.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model (dodaný v odpovedi na Výzvu na opravu č. 1) so zainkorporovanými výsledkami MAIC analýz 2- a 3-kópiových presymptomatických pacientov, ktorým bol podaný ONA v štúdiu SPR1NT a sú dlhodobu sledovaní v LT-002 (priebežné výsledky vo veku 30 (2 kópie SMN2) a 36 mesiacov (3 kópie SMN2)) voči pacientom liečeným NUS. Nepriame porovnanie ONA s BSC v modeli nie je zakomponované. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 22). Spojené výsledky presymptomatických pacientov z oboch podskupín naznačujú nákladovú efektívnosť ONA voči NUS (ICUR ■ mil. €/QALY) aj BSC (ICUR ■-tis. €/QALY). Prahová hodnota je 181 086 €.

Tabuľka 22: Výsledky základného scenára predloženého DR

Spojená kohorta pacientov s 2 a 3 kópiami SMN2 génu	ONA	NUS	BSC
Roky života (diskontované)			
QALY			
Náklady spolu			
Lieky + podanie			
Zdravotná starostlivosť			
ONA vs.			
Inkrementálne QALY			
Inkrementálne náklady			
ICUR [€/QALY]			
Prahová hodnota – násobok*		10	10
Prahová hodnota		181 086 €	181 086 €

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

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 tohto hodnotenia).

- Upravili sme zdroj dát pre extrapoláciu dlhodobého prínosu liečby pre zdravotný stav HS2 Sitter na Zerres a kol, 1997.
- Upravili sme zvolenú parametrizáciu dát v zdravotnom stave HS2 Sitter pomocou funkcie generalizovaná gama.
- Pre HS1 Non-sitter (PAV) sme pre populáciu pacientov zo štúdie Gregoretti a kol, 2013, ktorí využívali iba neinvazívnu podporu dýchania (krivka NRA/NIV), zvolili vekový limit prežívania 16 rokov namiesto 4.
- Upravili sme percentuálne zastúpenie mužov vstupujúcich do výpočtu vekovo viazaných utilít podľa Aru a Braziera [43] na pomer mužov v SR z roku 2020.

- Upravili sme utilitu pre pacientov, ktorí stratili schopnosť chôdze na utilitu pacientov sediacich (HS2 Sitter).
- Upravili sme náklady na liek Spinraza podľa zistenej verejnej zľavy z úhrady VŠZP.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, ONA dosahuje v analýze nákladovej efektívnosti v celej sledovanej populácii presymptomatických pacientov ICUR voči BSC 103,5-tis. €/QALY a ONA v porovnaní s NUS [REDACTED]. ONA je preto na základe výsledku modelu nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade.

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

Tabuľka 23: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Spojená kohorta pacientov s 2 a 3 kópiami SMN2 génu	ONA	NUS	BSC
Roky života (diskontované)			
QALY			
Náklady spolu			
Lieky + podanie			
Zdravotná starostlivosť			
ONA vs.			
Inkrementálne QALY			
Inkrementálne náklady			
ICUR [€/QALY]			103 502
Prahová hodnota – násobok		10	10
Prahová hodnota		181 086 €	181 086 €

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.

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 24: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady (v prípade, že požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa počíta z nej)
Nízka až mierna	[REDACTED]
Stredná	[REDACTED]
Vysoká	[REDACTED]
Extrémne vysoká	[REDACTED]

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémne vysokú. To znamená, že vnímame veľmi veľké riziko, že v praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške [REDACTED] % z požadovanej úhrady. Dôvody uvádzame v diskusii nižšie:

- Klinické údaje vstupujúce do modelu sú prevzaté zo štúdií jednoramenného charakteru. Použitie týchto dát je zatažené väčšou neistotou ako v prípade ak by DR realizoval RCT.
- Štúdie, z ktorých model čerpá prínosy, neobsahujú pacientov s jednou kópiou SMN2. Prínos ONA a nákladová efektívnosť je preto u týchto pacientov nejasná. Taktiež vek pacientov, ktorí dostali ONA, bol v štúdiách do 6 týždňov, zatiaľ čo DR v indikačnom obmedzení neuvádza obmedzenie vekom.
- Pre porovnanie s BSC sa neaplikuje nepriame porovnanie, je preto prítomné veľké riziko skreslenia výsledkov kvôli novej heterogenite porovnávaných populácií. DR odmietol predložiť nepriame

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 skrínung 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 25) 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 [50] a ID 1949 [51] a na štúdiu vypracovanú firmou Pharm-In (*Deskriptívne epidemiologické ukazovatele pacientov so spinálnou muskulárnou atrofiou na Slovensku*) publikovanú v roku 2020 [52], avšak nie je jasný spôsob identifikácie výsledného počtu pacientov.

Tabuľka 25: DR predpoklad 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 k10/2022 [45]. 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 26: 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 27: 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

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 ho 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)* [52] a *Deskriptívne epidemiologické ukazovatele pacientov so spinálnou muskulárnou atrofiou na Slovensku-aktualizácia 2021* [53]. Cieľom publikácie vydanéj v roku 2020 bolo identifikovať pacientov so SMA s bialeickou 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 podľa NIHO

- Autori publikácie 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* [52]. Tento predpoklad 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 %) [53]. 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 tak im bola priradená BSC (žiadna choroba modifikujúca liečba).

Identifikácia cieľovej populácie symptomatických pacientov so SMA 1. typu podľa NIHO

- 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 [52].
- Z toho existujú záznamy o 3 úmrtiach, tzn. že za prevalentnú populáciu pacientov so SMA typu 1-3a je považovaných **65** pacientov [52].
- 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 [52].
- Z **13** pacientov so SMA do 3 kópií *SMN2* génu malo SMA typ 1 **6** pacientov [52]. 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 farmako-ekonomickom 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 [45], no do modelu sme v súlade s postupom v analýze nákladovej efektívnosti zapracovali **■** %-nú neverejnú zľavu (viac v časti 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 verejne dostupné údaje sú za rok 2021), nevieme túto skutočnosť overiť. Zastúpenie je spojené 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. Priemerný náklad na intravenózne podanie ONA predstavuje 7 € a na intratekálne podanie NUS pacientom vo veku 0 – 5 rokov je to 6 681,18 € [46]. Náklady na podanie RIS sú nulové, nakoľko sa užíva perorálne.

Prírastok nových pacientov

- DR nerovnomerne rozdelil prírastok nových pacientov na najbližšie roky. **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 sme **neakceptovali**, no využili sme ho ako kostru 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 scenárov je dostupnosť novorodeneckého skríningu 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 skríningu z dôvodu rodinnej anamnézy SMA ochorenia sme v modeli neuvažovali).

Scenár 1 (novorodenecký skrínig je dostupný)

- V prípade rutinného **vykonávania novorodeneckého skríningu na Slovensku budú cieľovou populáciou presymptomatickí pacienti so SMA do 3 kópií *SMN2*** (indikácia B), nakoľko očakávame, že budú skrínigom identifikovaní všetci pacienti so SMA do 3 kópií *SMN2* génu, čiže že aj pacienti so SMA 1. typu.
- Na základe času vydania hodnotenia NIHO je predpokladané zaradenie lieku Zolgensma do ZKL reálne najskôr od augusta 2023. Pilotný projekt novorodeneckého skríningu so začiatkom v októbri 2022 má byť podľa dostupných údajov ukončený k 1.4.2023 [4]. V prípade dostupnosti rutinného novorodeneckého skríningu 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 28).

Tabuľka 28: Cieľová populácia pacientov v prípade dostupnosti novorodeneckého skríningu

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 ošetrený o pacientov s 1 kópiou *SMN2* génu (identifikovaných podľa [53]), ktorí nemôžu byť podľa indikačného obmedzenia liečení 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 [4] 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** symptomatického 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 29).
- Ako relevantné komparátory boli identifikované NUS a RIS so zastúpením na trhu 2:1 pre NUS.

Tabuľka 29: 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 SMN2 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 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. €.

Odhad dopadu na rozpočet je spojený s veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade veľkosti cieľovej populácie. Ďalším zdrojom neistoty je nezarátanie 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 30: 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 31: 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 skrínung nie je dostupný)

V prípade nedostupnosti novorodeneckého skrínungu 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 32: 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 33: 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 abeparovok; 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 mílnikov, čo má dopad na udržanie normálneho prípadne mierne oneskoreného vývoja pacienta a jeho dobrého zdravotného stavu a psychiku jeho blízkych. U pacientov liečených ONA sa vyskytli fatálne prípady akútneho zlyhania pečene. Hepatotoxita sa prejavuje abnormálnymi výsledkami testov funkcie pečene [26].

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

OZ OMD a SAZCH uviedli, že v čase rozhodovania o liečbe sa rodičom ich dieťa javí ako zdravé, a preto riziká liečby vnímajú citlivejšie. Reálne dopady ochorenia na zdravie dieťaťa a život s chorobou si však nevedia predstaviť.

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 dosahovanie motorických mílnikov ako u zdravých detí.

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 komunít a pre pacientov, ktorí/ktorých zákonní zástupcovia nemajú dostatok relevantných informácií prečo je liečba dôležitá a ako funguje.

Klinický odborník nevedel identifikovať, či existujú skupiny pacientov, ktoré v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám.

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 liek Spinraza (NUS), ktorý 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. Celkový vplyv na organizačnú záťaž pacienta liečeného liekom Zolgensma je tak redukovaný na minimum.

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 liečby zvyšujúcej produkciu SMN proteínu, 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)

OMD a SAZCH uvádzajú, že opýtaní zákonní zástupcovia pacientov s ONA nemali žiadne skúsenosti, avšak sledujú pacientov zo zahraničia, ktorým bol ONA podaný v presymptomatickom štádiu. V prípade podstúpenia liečby presymptomatickej SMA zákonní zástupcovia očakávajú, že sa choroba vôbec neprejaví a že ich deti budú mať zdravý život.

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 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 predpokladajú, že liečba by mala dieťaťu umožniť zdravý život bez vážnych obmedzení, deti získajú vzdelanie a budú môcť byť ekonomicky aktívne. Rodičia by rovnako mohli pracovať a ako rodina by mohli viesť porovnateľný rodinný život ako iné rodiny. Podľa OMD a SAZCH ujmy v súčasnosti nie sú známe.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Podľa OMD a SAZCH je dôležité, aby zákonní zástupcovia pacientov v čase rozhodovania o liečbe poznali potrebu a význam liečby. V tom by pomohol plán liečby, ktorý by obsahoval všetky potrebné informácie o manažmente pacienta pred a po liečbe, napríklad aj to, ako budú vedieť, že liečba bola úspešná a čo v prípade, ak nebude, prípadne aké obmedzenia budú v ďalšom živote mať.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005) [8]

Liek Zolgensma sa má podľa navrhovaného indikačného obmedzenia podávať deťom 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, skoršia liečba vedie k potenciálne väčšiemu prínosu.

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 ošetrujúcim 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 (celý dokument): Mgr. Zuzana Majerčíková, PhD.
Autor 2 (kapitola 6): Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Podpora

Interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc., MUDr. Matej Palenčár

Klinickí odborníci:

Pacientske organizácie: [redacted], Organizácia muskulárnych 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 presymptomatických pacientov s 5q SMA s biialeickou mutáciou v géne *SMN1* až do 3 kópií génu *SMN2*. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 29/B; 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 patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí 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 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] 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>
- [5] Jędrzejowska M. Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2020;10:39-47. Published 2020 Dec 15. doi:10.2147/DNND.S246907.
- [6] Motyl AAL, Gillingwater TH. Timing is everything: Clinical evidence supports pre-symptomatic treatment for spinal muscular atrophy. Cell Rep Med. 2022;3(8):100725. doi:10.1016/j.xcrm.2022.100725
- [7] Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. J Pediatr. 2017;190:124-129.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2017.06.042
- [8] 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
- [9] 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>
- [10] NICE Guidance; Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy, Highly specialised technologies guidance Reference number: HST15; dostupné z 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] 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
- [13] ZKL 1.1.2023 – 31.1.2023 časť B, indikačné obmedzenia; dostupné 1/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202301>
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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>
- [17] WHO MGRS; dostupné 1/2023 z odkazu: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/who-multicentre-growth-reference-study>
- [18] klinická štúdia SPR1NT; dostupné 1/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099>
- [19] klinická štúdia LT-002; dostupné 1/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042025>
- [20] 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.
- [21] Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology. 2014;83(9):810-817. doi:10.1212/WNL.0000000000000741.
- [22] 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 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021;20(4):284-293. doi:10.1016/S1474-4422(21)00001-6.
- [23] klinická štúdia NURTURE; dostupné 3/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02386553>
- [24] kohorta 2; Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. Nat Med. 2022;28(7):1390-1397. doi:10.1038/s41591-022-01867-3.
- [25] 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.
- [26] SÚKL, 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
- [27] klinická štúdia ENDEAR; dostupné 02/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193074>
- [28] klinická štúdia CHERISH; dostupné 02/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292537>
- [29] 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>

- [30] 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/>
- [31] BENELUXA INITIATIVE; NCPE Assessment Report of onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®); 2.4.2021
- [32] 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/>
- [33] 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>
- [34] klinická štúdia RESPOND; dostupné 2/2023 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04488133>
- [35] Calucho M, Bernal S, Alías L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(3):208-215. doi:10.1016/j.nmd.2018.01.003
- [36] NICE 2023; hodnotenie lieku Zolgensma u presymptomatických pacientov; Onasemnogene abeparvovec for treating presymptomatic spinal muscular atrophy (MAA partial review of HST 15) [ID4051]; dostupné 3/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10053>
- [37] Wadman RI et.al. (2018). Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c–4. *European Journal of Neurology*, 25: 512-518.
- [38] Early Presymptomatic Treatment With Nusinersen Results Show Continued Increases in Meeting Motor Milestones; *Practical Neurology*; dostupné 3/2023 z odkazu: <https://practicalneurology.com/news/early-presymptomatic-treatment-with-nusinersen-results-show-continued-increases-in-meeting-motor-milestones>
- [39] Wijngaarde, Camiel A., et al. „Population-based analysis of survival in spinal muscular atrophy.“ *Neurology* (2020); 94:e1634-1644.
- [40] Kolb, Stephen J., et al. "Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy." *Annals of neurology* 82.6 (2017): 883-891.
- [41] Gregoretto C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1509-e1514. doi:10.1542/peds.2012-2278.
- [42] Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. 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):67-72. doi:10.1016/s0022-510x(96)00284-5.
- [43] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
- [44] NICE (committee papers); Risdipnam for treating spinal muscular atrophy in children and adults [ID1631] Committee Papers; dostupné 3/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta755/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-10895910013>
- [45] ZKL MZ SR; dostupné 3/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [46] 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.
- [47] Databáza jednotkových nákladov; dostupné 3/2023 z odkazu: <https://health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [48] Novorodenecký SMA skrining v UK; dostupné 4/2023 z odkazu: <https://www.paediatrics.ox.ac.uk/news/first-uk-pilot-study-of-newborn-screening-for-spinal-muscular-atrophy-sma-launched-in-oxford>
- [49] CADTH; Zolgensma – Pharmacoeconomic Report; CADTH Drug Reimbursement Review Pharmacoeconomic Report ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC (ZOLGENSMA); May 2021; dostupné 3/2023 z odkazu: <https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec>
- [50] 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>.
- [51] Žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny lieku Spinraza (ID konania: 19490); dostupné 3/2023 z odkazu: <http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/19490>.
- [52] 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/>
- [53] 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/>

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 bialeickou mutáciou v géne *SMN1* a klinicky diagnostikovanou SMA 1. typu

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

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia.</p> <p>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.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nekladajte 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:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te): detský neurológ
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
<p>B0002</p> <p>1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</p> <p>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</p>	<p>Indikácia A</p> <p>1. Neurologický nález zodpovedajúci Dg.SMA, bodové hodnotenie motorických funkcií</p> <p>2. Zlepšenie bodového hodnotenia,</p> <p>3. Áno</p>

<p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</p>	<p>Indikácia B</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Výsledkom genetického skríningu, genetického vyšetrenia 2. Dosahovanie mílnikov motorických funkcií ako u zdravých detí 3. Áno
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 	<p>Indikácia A</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podľa incidencie cca 3-4/ročne 2. Nevieť odpovedať <p>Indikácia B</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podľa incidencie cca 3-4/ročne 2.
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Liečivo sa ako off label asi neindikuje</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? <ol style="list-style-type: none"> 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)? <ol style="list-style-type: none"> 4.1 Je dôvod, aby bola pacientom, ktorým bol podaný liek Zolgensma, podávaná ďalšia choroba modifikujúca liečba (Spinraza/Evrysdi)? Aký? 5. V akej miere sa pri manažmente SMA využíva tracheostómia v porovnaní s neinvazívnou paliatívnou starostlivosťou? 	<p>Indikácia A</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pri podozrení na SMA, genetické vyšetrenie 2. <ol style="list-style-type: none"> 2.1 v dnešnej dobe by sa nemala používať podporná liečba 2.2 nie 3. nie 4. <ol style="list-style-type: none"> 4.1 podľa štúdií by ďalšia liečba nemala byť indikovaná, ale pri nedostatočnej odpovedi na liečbu, je možné uvažovať o liečbe Spinraza/Evrysdi 5. tracheostómia je indikovaná pri respiračnej insuficiencii <p>Indikácia B</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vhodný novorodenecký skríning, následne doplňujúce genetické vyšetrenie 2. <ol style="list-style-type: none"> 2.1 nemala by sa používať 2.2 nie 3. 4. <ol style="list-style-type: none"> 4.1 podľa štúdií by ďalšia liečba nemala byť indikovaná, ale pri nedostatočnej odpovedi na liečbu, je možné uvažovať o liečbe Spinraza/Evrysdi 5. u presymptomatických pacientov by ku tracheostómii nemalo dôjsť
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Indikácia A detský neurológ, špecialista na dané ochorenie</p> <p>Indikácia B detský neurológ, špecialista na dané ochorenie</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201</p>	<p>Indikácia A áno</p>

Existujú skupiny pacientov, ktoré v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	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:	
<ul style="list-style-type: none"> • 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. Miriam Kolníková, PhD.
Hlavný odborník MZ SR pre pediatrickú neurológiu
Predseda neuropediatrickej sekcie pri Slovenskej neurologickej spoločnosti
SLS


Neuropediatrická 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 presymptomatických pacientov s 5q SMA s bialeickou mutáciou v géne *SMN1* až do 3 kópií génu *SMN2*

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>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.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nevkładajte 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 muskulárnych 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?	Skúsenosť s prácou s pacientami so spinálnou svalovou atrofiou, rozhovory, osobne, telefonicky
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0002 Keď zákonný zástupca pacienta/pacient porovná život bez choroby s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient/zákonný zástupca 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 avšak prvé príznaky ochorenia sa väčšinou objavia až do 3 roku života. Dieťa sa správne nevyvíja, nedosahuje pohybové medziny v rámci pravidelných kontrol u pediatra. Konkrétne príznaky sú individuálne, dieťa neštvernožkuje, sedí neskôr, nestavia sa, chodí len s pomocou, má tzv. kačaciu chôdzu alebo vôbec nechodí. V niektorých prípadoch je prvotne zaznamenaná respiračná infekcia a jej komplikácie, ťažko manažovateľná infekcia. Pacienti/zákonní zástupcovia doposiaľ primárne konzultovali s pediatrom, následne neurológom v spádovej oblasti. Niektorí boli odposlaní do univerzitných a fakultných nemocníc, kde sú neurológovia so skúsenosťami s liečbou s SMA. Cesta k diagnóze sa odvíjala od príznakov a skúseností lekárov preto trvalo rozdielne dlho, kým bolo ochorenie diagnostikované.

<p>H0002 Čo zažívajú zákonní zástupcovia/opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Zabezpečujú starostlivosť príbuzní, alebo profesionálni opatrovatelia?</p> <p>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.</p>	<p>Zo skúseností v rodinách s SMA: Po stanovení diagnózy zákonní zástupcovia/opatrovatelia prežívajú šok, strach, úzkosť, pretože kým sa nepotvrdila diagnóza, vyzeralo to, že majú zdravé dieťa. V tomto momente, ešte nevidia rozdiel medzi typmi SMA I a II., nerozlišujú tieto typy SMA, nemajú v tejto chvíli dostatok informácií o rozdieloch v progresii ochorenia. V tejto situácii väčšinou nemajú žiadnu psychologickú podporu a teda sa s informáciou vysporiadávajú rozdielne, ale zväčša veľmi ťažko a náročne, síce veria v ten najlepší koniec alebo naopak majú obavy a strach z najhoršieho. Takáto informácia v rodinách so silným rodinným zázemím naštartuje pomoc všetkých rodinných príslušníkov, ktorí sa snažia rodine poskytnúť hlavne emocionálnu podporu. Naopak v rodinách, ktoré toto šťastie nemajú, môže takáto informácia spôsobiť rozdelenie rodiny, jeden z rodičov odchádza a celá starostlivosť zostáva na druhom rodičovi, väčšinou na matke. V tomto čase je prístup k profesionálnym opatrovateľom je obmedzený, až neskôr, keď sa dieťa začína vzdelávať na prvom alebo druhom stupni, môžu prísť rôzne formy starostlivosti, ktoré ponúka sociálny systém na Slovensku.</p> <p>Podobne ako v rodinách s SMA I deťmi aj tu ide o malé deti, starostlivosť zabezpečuje jeden z rodičov, najčastejšie matka, ktorá zostáva s dieťaťom na predĺženom rodičovskom príspevku (od 3-6rokov), plynulo prejde na opatrovateľský príspevok, naopak druhý z rodičov je väčšinou zamestnaný. Ak je to možné, pomáhajú aj starí rodičia a iní príbuzní, ktorí sa snažia odľahčiť predovšetkým matku a vytvoriť jej priestor na oddych.</p> <p>Liečba presymptomatických detí, by však mala zabrániť prepuknutiu ochorenia a teda obmedzenia, ktoré choroba prináša by sa vôbec neprejavili.</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá stanovenie diagnózy?</p>	<p>neurologické vyšetrenie, ortopedické vyšetrenie, pneumologické vyšetrenie, genetické vyšetrenie</p>
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 súčasťou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<p>V minulosti, keď bola SMA neliečiteľná, bolo povedomie o tejto diagnóze aj medzi odborníkmi nízke, pacienti mali nejasné a nepresné diagnózy. Príchod liečby spôsobil zvýšenie povedomia u odbornej verejnosti, pacienti sa rýchlejšie dostávajú do špecializovaných pracovísk pre nervosvalové choroby, kde je SMA jednou zo zvažovaných diagnóz a geneticky sa potvrdí oveľa skôr.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. Presymptomatickí pacienti a ich zákonní zástupcovia nemajú skúsenosti s týmito centrami v čase kedy by sa zvažovala liečba. Bolo by dôležité posilniť tím špecialistov o psychológa a vytvoriť priestor na rešpektujúci a dôverný rozhovor s neurológom, ktorý bude liečbu indikovať. 2. Lieky na lekárske predpis pacienti užívajú predovšetkým v súvislosti s respiračnými infekciami alebo inými problémami, ktoré sa u týchto detí môžu vyskytnúť častejšie v dôsledku väčšej zraniteľnosti. Zákonní zástupcovia posilňujú imunitu pacientov (vitamín D, C, imunoglobulíny, bisfosfonáty). V súvislosti s SMA a progresiou ochorenia budú mať pacienti však vyššie nároky na rôzne zdravotnícke pomôcky, (sedacie systémy, polohovateľné stoličky, vertikalizačné stoličky, kočíky, vozíky, korzety, ortézy na končatiny, neinvasívna pľúcna ventilácia,

	<p>kašľací asistent, PEG, a fyzioterapia). V presymptomatickom štádiu ochorenia, však rodiny túto skúsenosť s potrebou pomôcok ešte nemajú.</p> <p>3. Praktická skúsenosť s podaním liečiva u slovenských pacientov v presymptomatickom štádiu, neexistuje, resp. ak áno nie je nám známa a nemáme s týmto pacientom ako pacientske organizácie kontakt</p>
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>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.). Takíto pacienti by aj v budúcnosti, v čase novorodeneckého skríningu, potrebovali detailné vysvetlenie významu liečby ako aj všetkých krokov a situácii, ktoré bude liečba obnášať.</p> <p>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 obnáša, vrátane zabezpečenia zvýšených hygienických nárokov počas prvých troch mesiacov po aplikácii lieku, praktické inštrukcie ako sa majú na toto obdobie pripraviť, čo konkrétne je potrebné zabezpečiť, akú čistotu prostredia, aký zdravotnícky materiál a prístrojové vybavenie.</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	
<p>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?</p>	<p>V prípade presymptomatických pacientov, zákonní zástupcovia očakávajú, že choroba sa vôbec neprejaví, deti budú mať zdravý život. Všetko sa deje rýchlo, rodinám sa rúca svet, chápu že sa treba rozhodnúť, na druhej strane majú obavy, aby sa rozhodli správne. Je potrebná psychologická podpora, prijímajúce a chápujúce rozhovory s odborníkmi podľa potreby.</p> <p>V čase, keď zákonní zástupcovia zvažujú liečbu, sa dieťa javí zdravé. Reálny dopad choroby na zdravie dieťaťa a život s chorobou si skôr nevedia predstaviť. Preto aj všetky riziká súvisiace s liečbou vnímajú citlivo. Aj preto je aj v prípade presymptomatických pacientov dôležité, aby na Slovensku boli dostupné všetky typy liečby a lekár mal možnosť vysloviť odborný názor, prečo práve vybraný liek môže byť najlepším benefitom pre pacienta. Nedostupnosť niektorej konkrétnej liečby je nevýhodou, dostáva pacientov a ich rodiny pod tlak, či by práve tá liečba, ktorú nemá dostupnú, nebola účinnejšia.</p>
<p>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></p>	<p>Nie, nemajú, sledujú iba presymptomatických pacientov cez sociálne médiá v zahraničí. To však nemusí byť situácia väčšiny rodičov, ktorí sa o dg dozvedia v rámci novorodeneckého skríningu, pre mnohých to bude všetko nové.</p>

<p>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?</p>	<p>Vzhľadom na to, že v čase rozhodovania o liečbe sa dieťa javí zdravé, riziká vnímajú rodičia oveľa citlivejšie. Ako riziko vnímajú napr. imunosupresiu glukokortikoidmi, poškodenie pečene, tráviace problémy. Preto je dôležité, aby boli zákonní zástupcovia o týchto možných rizikách liečby informovaní dopredu a bolo im zároveň dostatočne objasnené, prečo táto liečba a nie iná, a aby dostatočne pochopili potrebu a dôvody liečby.</p>
<p>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 a aby chodili s maloletým na kontroly tak ako je to potrebné?</p>	<p>Je dôležité, aby rodičia dostatočne a v plnom rozsahu chápali potrebu liečby aj význam liečby, nakoľko v čase rozhodovania o liečbe sa ich dieťa javí ako zdravé. Rozhodnutie nesmie vznikáť pod tlakom, rodiny musia mať prístup k dostatku informácií o všetkých možných scenároch liečby rôznymi liekmi. Pacienti a ich rodiny by mali v čase, keď sa liečba zvažuje, dostať podrobný plán liečby v písomnej podobe. 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. V prípade ak liečba nebude účinná, či v takomto prípade budú mať dostupnú inú liečbu z verejného zdravotného poistenia. Pacienti a ich rodiny by mali mať prístup aj k informáciám čo všetko je súčasťou liečebného režimu po podaní lieku, aby bola liečba čo najviac efektívna (napr. pravidelná fyzioterapia na pracovisku so skúsenosťami s SMA) prípadne aké obmedzenia v ďalšom živote budú mať (očkovanie živými vakcínami, kolektív a pod.).</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Myslíme si, že v súčasnosti môžu mať problém s dostupnosťou terapie pacienti a ich rodiny z ťažšieho sociálneho prostredia alebo z vylúčených komunití alebo pacient a rodiny, ktorí nemajú dostatok relevantných informácií o tom ako liečba funguje a prečo je pre ich dieťa dôležitá.</p>
<p>Spoločenské aspekty liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta v budúcnosti pracovať?</p>	<p>Predpokladá sa, že liečba by dieťaťu mala umožniť zdravý život, bez vážnych obmedzení.</p>
<p>D0016 Aký bude mať vplyv podanie hodnoteného liečiva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Pacienti očakávajú, že liečba zabráni vzniku ochorenia a dieťa bude žiť bez vážnych obmedzení.</p>
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov alebo spoločnosť atď.?</p>	<p>Liečba by mala umožniť život bez vážnych obmedzení. Deti by mohli vyrastať socializované v rovesníckom kolektíve, mať porovnateľný život ako rovesníci a mať podobné možnosti na vzdelávanie ako iné deti. Rodičia by mohli mať tiež porovnateľné možnosti pracovať a žiť porovnateľným rodinným životom ako iné rodiny. Prínosy sú ekonomické (rodiny môžu pracovať), deti získajú vzdelanie a budú ekonomicky a spoločensky aktívne. Ujmy v súčasnosti nie sú známe.</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	

<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Ak je čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.</p>	<p>Liečba choroby v presymptomatickom štádiu nie je v súčasnosti v slovenskej spoločnosti dobre známa. Rodiny s SMA poznajú záťaž a obmedzenia choroby. Na druhej strane, v prípade presymptomatických pacientov, si rodiny záťaž a obmedzenia choroby SMA ešte nezažili a skorá liečba presymptomatických pacientov má zabezpečiť, aby to tak aj ostalo. Liečba bude aplikovaná v čase, keď je dieťa úplne zdravé, bez akýchkoľvek príznakov. Je veľmi dôležité, aby bola liečba podaná čím skôr, nečakať na prvé prejavy. Preto treba zabezpečiť, aby rodičia mali dostatočný prístup k relevantným informáciám o liečbe, jej výbere, rizikách, aby im tieto informácie boli komunikované postupne, zrozumiteľným, podporujúcim a rešpektujúcim jazykom. Rodičia by mali mať možnosť opakovane si liečbu a rozhodnutie prediskutovať s odborníkmi, aby toto rozhodnutie nevznikalo pod tlakom.</p>
---	--

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.

- Základom je komunikácia medzi rodinou a odborníkmi, ktorá musí byť iná ako v prípade chorých detí s SMA prejavmi. Stále treba mať na pamäti, že ide o citlivé obdobie krátko po pôrode (cca 3 týždne), novorodenca (ktorý vyzerá zdravo) a matku relatívne krátko po pôrode. Je dôležité podporiť súdržnosť celej rodiny (zapojiť otca, ak je to možné), poskytnúť rodine všetky potrebné informácie, postupne, opakovane, ústnou aj písomnou formou. Rodina sa nesmie cítiť pod tlakom, musí mať dôveru v systém, v odborníkov. Potrebná je spolupráca s psychológom. Rodiny musia chápať, prečo im bola vybraná táto konkrétna liečba, aké sú jej benefity aj riziká, ktoré by sa mali vzťahovať k zdraviu dieťaťa a jeho zachovaniu a nie k nákladom na liečbu. Rodinám treba vysvetliť ako a či sa ich život po liečbe zmení. Dôležitá je aj spolupráca s podpornými skupinami.
- Aj v tejto situácii, podobne ako pri SMA I, dokonca podľa niektorých názorov pacientov ešte viac, je dôležité, aby boli dostupné všetky liečebné možnosti, a vytvorili sa podmienky pre rozhodnutie o liečbe pre konkrétneho pacienta – konsenzus medzi lekárom a rodinou pacienta. Pacienti by mali mať právo byť liečení na základe najlepšieho vedeckého poznania a táto možnosť by nemala byť odopieraná ani odborníkom.
- 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 neznamená, 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 nezačali. 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.
- 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 bola podaná iba k indikácii A). Priebeh komunikácie relevantnej pre predmetné hodnotenie je popísaný v tabuľke nižšie (Tabuľka 34). Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Tabuľka 34: Výzva číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.

Požadovaná oprava Dátum zverejnenia výzvy: 7.2.2023	Odpoveď držiteľa registrácie Dátum odpovede: 7.3.2023	Vyhodnotenie odpovede od držiteľa registrácie
1. Doplnenie nepriameho porovnania výsledkov účinnosti a bezpečnosti ONA voči komparátorom NUS a BSC.	1. DR poskytol nepriame porovnanie ONA s NUS, no nie oproti BSC.	Akceptujeme doplnenie nepriameho porovnania ONA s NUS. S odpoveďou DR k nepriamemu porovnaniu ONA s BSC nesúhlasíme, DR neudal dôvod, prečo by nebol schopný takéto nepriame porovnanie vytvoriť. Neaplikovanie nepriameho porovnania s BSC je spojené s neistotou.
2. Doplnenie vyššie zmienených výsledkov do farmako-ekonomického modelu.	2. DR do modelu nákladovej efektívnosti doplnil výsledky nepriameho porovnania ONA s NUS, no nie oproti BSC. Uvádza, že v súčasnosti nedisponuje aktuálnejšou verziou farmako-ekonomického modelu ako tou, ktorú predkladá v rámci odpovede na výzvu.	Akceptujeme doplnenie nepriameho porovnania ONA s NUS do modelu. Nesúhlasíme s nedoplnením nepriameho porovnania ONA s BSC, nakoľko neaplikovanie nepriameho porovnania s BSC je spojené s neistotou.
3. Doplniť najaktuálnejšie dáta vo forme publikácie alebo spracovaných výsledkov zo štúdie LT-002 (pre pacientov zo SPR1NT) z cut-offu 23.5.2022.	3. DR požadované dáta doplnil.	Odpoveď akceptujeme.

BSC – najlepšia podporná liečba; DR – držiteľ registrácie; NUS – nusinersen; ONA – onasemnogén abeparvovek