



Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5

UZUPEŁNIENIE

Kraków, styczeń 2018

Odpowiedzi na uwagi do Analizy klinicznej i Analizy ekonomicznej w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4331.12.2017.PK.4).

I. W ramach analizy klinicznej

Uwaga

- 1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2). Do przeglądu systematycznego włączono badania niespełniające kryterium zgodności z predefiniowaną interwencją pod względem dawkowania ocenianego leku (badanie RCT CHERISH oraz badania CS2, CS3A i CS12). W ramach schematu PICO interwencję zdefiniowano jako: „dooonowe podanie nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza) zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL Spinraza”, czyli zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego. Do przeglądu włączono natomiast badania uwzględniające odmienne dawkowanie, które nie jest zgodne ze schematem PICO, a co za tym idzie z ChPL oraz wnioskowanym programem lekowym. Z związku z tym brak jest danych klinicznych dla ocenianej interwencji u pacjentów z SMA typu II (poza badaniem NURTURE) i III.

Odpowiedź

W badaniu CHERISH (RCT) oraz badaniach o niższej wiarygodności CS2, CS3A (CS3A – SMA typu I) oraz CS12 stosowana dawka nusinersenu jest zgodna z ChPL Spinraza® oraz Programem lekowym, natomiast występują różnice w schemacie jej podawania (różnice interwałów pomiędzy dawkami, np. dawki podtrzymujące zgodnie z ChPL powinny być podawane co 4 miesiące, a w powyższych badaniach są podawane co 6 miesięcy). Szczegółowe różnice w schematach dawkowania zostały omówione i zestawione w Dyskusji do AK. Pomimo tej niezgodności, badania CHERISH, CS2, CS3A oraz CS12 zostały uwzględnione w AK, ponieważ stanowią jedyne dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nusinersenu w populacji pacjentów z SMA typu II i III (CHERISH, CS2 i CS12). Badanie NURTURE, w którym dawka i schemat podawania nusinersenu jest zgodny z ChPL i Programem lekowym, obejmuje pewien odsetek pacjentów z SMA typu II, jednakże są to osoby, u których diagnoza SMA została postawiona przed wystąpieniem pierwszych objawów, więc jest to inna sytuacja niż w przypadku badań prowadzonych na pełnoobjawowych pacjentach.

Kwestia różnic w schematach dawkowania pomiędzy pacjentami z wczesną postacią SMA (SMA typu I) w odniesieniu do pacjentów z późniejszą postacią SMA (SMA typu II i III) została poruszona, przeanalizowana i obszernie wyjaśniona w czasie procesu rejestracyjnego prowadzonego przez Europejską Agencję Leków (EMA). Odpowiedź firmy na dzień 120, złożona w formacie eCTD za pośrednictwem wspólnego repozytorium, w odniesieniu do pytań EMA, w tym Pytania 16, została uznana za wystarczającą do ujednoczenia schematu dawkowania [1].

W programie badań klinicznych dla nusinersenu oceniano zakres pojedynczych i wielokrotnych dawek od 1 mg do 12 mg. Oceniono również kilka różnych schematów dawkowania wysycającego i dwa różne schematy dawkowania podtrzymującego. Ostateczny schemat dawkowania został ujednolicony w oparciu o pojawiające się wyniki z badań klinicznych. Proponowany schemat dawkowania ujednolicony dla wszystkich pacjentów składa się z 4 dawek wysycających podawanych w ciągu pierwszych 2 miesięcy, po których następuje dawka podtrzymująca co 4 miesiące. Rzadziej stosowany schemat dawkowania (w tym 3 dawki wysycające, a następnie dawki podtrzymujące podawane co 6 miesięcy) oceniano w badaniu fazy 3 w populacji o późniejszym początku SMA (CS4). Chociaż ten schemat był bezpieczny i skuteczny, pojawiające się dane wskazują, że częstszy schemat dawkowania (zgodne z tym, który badano w CS3B i zalecany przy wprowadzeniu do obrotu) mógłby dodatkowo zwiększyć skuteczność, bez przewidywanych dodatkowych obaw dotyczących bezpieczeństwa, które można by przypisać nusinersenowi [1], [2].

Proponowany schemat dawkowania jest rekomendowany, mając na uwadze następujące kwestie [1], [3]:

- mocne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach CS3B (ENDEAR) i SM201 (NURTURE), w których pacjenci otrzymywali dawki podtrzymujące co 4 miesiące;
- chociaż okres półtrwania w tkankach centralnego układu nerwowego (OUN) nie może być mierzony u ludzi, mediana końcowego okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji była zmierzona w tkankach OUN u dorosłych małp i wynosiła 116 dni, czyli w przybliżeniu 4 miesiące. Ponieważ docelowym miejscem działania nusinersenu jest ośrodkowy układ nerwowy, wyniki te wspierają ujednolicenie reżimu dawek podtrzymujących podawanych co 4 miesiące;
- analizy farmakokinetyki populacji (popPK) sugerują, że większa ekspozycja płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) prowadzi do poprawy rozwoju kamieni milowych funkcji motorycznych; poprawy w zakresie złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia (CMAP) - miary zdrowia neuronów motorycznych; poprawy w zakresie wyników skali CHOP INTEND mierzącej siłę motoryczną u objawowych niemowląt z SMA w postaci wczesno-niemowlęcej SMA, leczonych nusinersenem. Podczas gdy kliniczne punkty końcowe różnią się między badanymi populacjami, przewiduje się również związek pomiędzy zwiększonym stężeniem minimalnym CSF lub ogólną ekspozycją a lepszymi wynikami funkcjonalnymi u starszych pacjentów;
- nie obserwowano żadnych dodatkowych lub nowych zdarzeń niepożądanych przy dłuższym czasie ekspozycji. W związku z tym nie przewiduje się żadnych dodatkowych zastrzeżeń związanych z bezpieczeństwem w przypadku podawania proponowanego schematu dawkowania w populacji o późniejszym początku z uwagi na fakt, że większość zdarzeń niepożądanych (AE) w badaniach klinicznych uznano za związane z naturalnym przebiegiem choroby lub związane z dokanałową procedurą podania leku a nie związane z samym lekiem, a maksymalne obserwowane stężenie i

częściowe pole powierzchni pod krzywą stężenie-czas dla nusinersenu w CSF są niższe u starszych dzieci niż u niemowląt otrzymujących ten sam schemat leczenia.

W badaniach klinicznych nie zidentyfikowano żadnych działań niepożądanych dla leku, dlatego jedyne niepożądane reakcje związane z leczeniem nusinersenem dotyczą obecnie tych związanych z punktami lędźwiowymi. Zdarzenia te były zgodne z powikłaniami, które mogą wystąpić w kontekście nakłucia lędźwiowego. Biorąc pod uwagę postępujący i wyniszczający charakter SMA o późnym początku, wnioskodawca uważa, że znane i nieznanne ryzyko długotrwałego podawania leku poprzez nakłucie lędźwiowe nie gwarantuje rzadszego stosowania schematu dawkowania z uwagi na to, co jest znane na dzień dzisiejszy, w odniesieniu do korelacji między wyższą ekspozycją a wyższą skutecznością.

W świetle tych danych i świadomości ciężkości choroby, niezależnie od fenotypu, proponowany schemat dawkowania dla wszystkich pacjentów wynosi 4 dawki wysycające w ciągu pierwszych 2 miesięcy, a następnie dawkowanie podtrzymujące co 4 miesiące. Optymalny schemat dawkowania będzie nadal badany po wprowadzeniu do obrotu, w tym w analizie PopPK, dalszej analizie związku PK/PD, badaniu potencjalnego biomarkera i przez badanie proponowanego schematu dawkowania u pacjentów z późniejszym początkiem w badaniu otwartym, przedłużonym (CS11).

Dla uszczegółowienia odpowiedzi istotne jest odniesienie się do raportu z analizy populacyjnej farmakokinetyki Pop PK (CPP-17-001-BIIB058) [4]. W analizie Pop PK „Population Pharmacokinetics Report Updated Population Pharmacokinetic Analysis in Patients with Spinal Muscular Atrophy” celem była:

- aktualizacja oryginalnego populacyjnego modelu farmakokinetycznego (popPK) (Raport IS11), który charakteryzuje dyspozycję nusinersenu po podaniu dokanałowym (IT) pacjentom z SMA w celu optymalizacji określenia przewidywanej ekspozycji u starszych pacjentów;
- określenie przewidywanej ekspozycji pojedynczych dawek nusinersenu w wybranych grupach wiekowych;
- określenie przewidywanej ekspozycji wielokrotnych dawek nusinersenu po trzech schematach dawkowania: 4 dawki wysycające z dawkami podtrzymującymi co 4 miesiące (L4Q4), 3 dawki wysycające z dawkami podtrzymującymi co 6 miesięcy (L3Q6) i 4 dawki wysycające z dawkami podtrzymującymi co 6 miesięcy (L4Q6);
- określenie przewidywanej ekspozycji na nusinersen w stanie stacjonarnym po podaniu dawek podtrzymujących co 4 miesiące (Q4) lub co 6 miesięcy (Q6).

Wykazano, że w schemacie L4Q4, minimalne stężenia w CSF osiągnęły stan stacjonarny do czasu podania czwartej dawki nasycającej w dniu 64 i pozostały stałe przy podawaniu dawek podtrzymujących co 4 miesiące. W schemacie L4Q6, minimalne stężenia wzrosły szybko w ciągu 64-dniowego okresu dawek nasycających, a następnie spadały w czasie z co 6-miesięcznym

dawkowaniem podtrzymującym, aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego po około 2 latach. Podawanie trzech dawek nasycających w ciągu 85 dni skutkowało niższymi stężeniami minimalnymi pod koniec okresu dawek nasycających w porównaniu ze schematami dawkowania 4 dawek nasycających. Niezależnie od okresu dawek nasycających, w obu schematach, w których stosowano 6-miesięczne dawkowanie podtrzymujące, osiągnięto stan stacjonarny minimalnych stężeń w CSF, które były do siebie podobne, ale niższe niż osiągnięte przy każdym 4-miesięcznym dawkowaniu podtrzymującym. Porównując trendy w różnych grupach wiekowych, profile minimalnych stężeń w CSF w czasie były podobne, co sugeruje stosowanie jednolitego schematu dawkowania w różnych grupach wiekowych. Podobne wartości C_{max} i AUC_{tau} w CSF obserwowano w różnych grupach wiekowych i schematach dawkowania. Jednak, porównując schematy Q4 i Q6, zaobserwowano spadek o około 31,9% do 50,3% we wszystkich grupach wiekowych w minimalnych stężeniach w CSF, gdy porównano Q6 (w zakresie od 6,11 do 7,01 ng / ml w grupach wiekowych) do schematu Q4 (wahał się od 9,69 do 12,3 ng / ml w grupach wiekowych) [4].

W oparciu o powyższe dane z badań klinicznych i badania farmakokinetycznego, rekomendacja co do stosowania 4 dawek nasycających i podtrzymujących co 4 miesiące jako jednolity schemat dawkowania dla wszystkich typów SMA, została podtrzymana przez Europejską Agencję Leków. Na podstawie wyników badań nie ma podstawy do stwierdzenia by lek w wyżej wymienionym schemacie dawkowania, przyjętym jak dla badania ENDEAR (CS3B), ale u pacjentów z typem II i III wykazywał mniejszą skuteczność.

Należy również zaznaczyć, że różnice w schemacie stosowania nie przeszkodziły w uwzględnieniu badania CHERISH w ocenie efektywności nusinersenu przez niemiecką agencję oceny technologii medycznych IQWiG oraz Gemeinsamer Bundesausschuss, która wydała pozytywną opinię dotyczącą jego stosowania. Mimo, że w badaniu CHERISH stosowane schematy dawkowania różniły się od zalecanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zostało ono uznane za istotne i użyteczne do oszacowania korzyści płynących ze stosowania nusinersenu. Ponadto agencja zwróciła uwagę na istotny klinicznie, pozytywny wpływ nusinersenu na przeżycie oraz poprawę funkcji motorycznych przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa u pacjentów z SMA oraz przyznała nusinersenowi, jako pierwszemu w historii leкови sieroce mu, najwyższą korzyść dodaną (ang. *added benefit*) w SMA typu I oraz wysoką korzyść dodaną w populacji pacjentów z SMA typu II [5].

W związku z powyższym, w uaktualnionej wersji Analizy klinicznej pozostawiono badania CHERISH, CS2, CS3A oraz CS12, przy czym szerzej omówiono w tekście analizy oraz dyskusji niezgodności dotyczące schematów dawkowania nusinersenu, z wyjaśnieniem przyczyny uwzględnienia tych badań w ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

2) Opis metodyki niektórych badań, zawartych w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia: § 4. ust. 3 pkt 5 lit. a (hipotezy), § 4. ust. 3 pkt 5 lit. b (kryteriów włączenia, wykluczenia), § 4. ust. 3 pkt 5 lit. f (punktów końcowych) § 4. ust. 3 pkt 5 lit. h (źródła finansowania). Wnioskodawca włączył do przeglądu badania nieopublikowane, w tym badania nie zawierające wyników, ale opisane w rejestrach badań klinicznych i zawierające informacje o analizowanych punktach końcowych, kryteriach włączenia/wykluczenia czy źródłach finansowania – te informacje zgodnie z wymaganiami minimalnymi powinny znaleźć się w tabelarycznej charakterystyce badań włączonych do PS (nawet jeśli nie zawierają wyników), np. dane dla punktów końcowych z badania EMBRACE (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-00365-33/DE>).

Odpowiedź

Dla badań w toku (dla których nie ma jeszcze opublikowanych wyników) zostały uzupełnione dane w zakresie aktualnych kryteriów włączenia/wykluczenia, sponsora, hipotezy oraz punktów końcowych (rozd. 14.4 – Badania nieopublikowane).

3) Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). Przedstawiono wyniki dla punktów końcowych nieokreślonych w schemacie PICO, np.: odsetek pacjentów stojących samodzielnie, odsetek pacjentów chodzących ze wspomaganiem, zmiana wyniku z skali CGI, według lekarza badającego, względem wartości początkowych czy średnia zmiana wyniku testu RULM względem wartości początkowych.

Odpowiedź

Niektóre z wymienionych punktów końcowych, np. odsetek pacjentów stojących samodzielnie są poszczególnymi „kamieniami milowymi” rozwoju ruchowego w skali WHO (a ocena osiągnięcia kolejnych kamieni milowych rozwoju ruchowego (ang. *developmental milestones*) w skali WHO znajduje się w punktach końcowych PICO); z kolei skala RULM jest zrewidowaną (uaktualnioną) skalą ULM do oceny sprawności kończyn górnych (zmiana funkcji motorycznych kończyn górnych oceniana w skali ULM znajduje się w punktach końcowych PICO). W zaktualizowanej wersji Analizy klinicznej uwzględniono w schemacie PICO punkty końcowe, które wymieniono w komentarzu AOTMiT (Rozdz. 2.4. - Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego oraz Rozdz. 3. Analiza problemu decyzyjnego – na podstawie schematu PICO).

II. W ramach analizy ekonomicznej

Uwagi

1) AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono niezależnie dla poszczególnych typów SMA, podczas gdy wnioskowany program lekowy nie rozróżnia tych typów i odnosi się ogólnie do pacjentów z

rdzeniowym zanikiem mięśni 5q potwierdzonym badaniem genetycznym. W związku z powyższym niespełnione są również § 5. ust. 2 pkt 1 oraz § 5. ust. 2 pkt 2. Dodatkowo modelowanie farmakoekonomiczne dla pacjentów z SMA typu II i III oparto o badania, które uwzględniają dawkowanie odmienne od wnioskowanego (badania CHERISH, CS2 i CS12).

Odpowiedź

Na stronie 17. raportu z analizy ekonomicznej wnioskodawcy (rozdział 2.5.) przedstawiono uzasadnienie dokonanego podziału wnioskowanego wskazania, przytaczając „(...) różnice w przebiegu choroby, stopniu zapotrzebowania na wnioskowaną technologię oraz efektach stosowania wnioskowanej technologii (np. przedłużenie życia po zastosowaniu nusinersenu obserwowane wśród chorych z typem I SMA; to zjawisko nie jest oczekiwane wśród chorych z typem III [41])”.

W analizie ekonomicznej wykorzystano model Wnioskodawcy będący podstawą ubiegania się o refundację w innych krajach. Również ten model opiera się na podziale wnioskowanej populacji względem fenotypu na typ I, II i III. Wykonano jednak dodatkowo obliczenia biorąc pod uwagę komentarze Agencji (zakładka CEA Results combined) i przedstawiono wyniki dla wszystkich typów SMA łącznie w przedłożonej wersji modelu (wersja 19.01.2018). Uzyskane wyniki ICER wynoszą odpowiednio [redacted]

Ograniczenia badań klinicznych, których wyniki wykorzystano w ramach modelowania zostały szczegółowo opisane w ramach raportu z analizy klinicznej wnioskodawcy. Wydaje się, że chorzy z typem I SMA, jako najbardziej potrzebujący leczenia, będą podstawowymi beneficjentami proponowanego programu lekowego. Tym samym dowody na skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii w leczeniu SMA typu I są najbardziej dokładne i z tego powodu wyniki modelu dotyczącego SMA typu I cechują się najwyższą wiarygodnością.

2) Jeśli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie klinicznej przedstawiono wyniki badań RCT ENDEAR oraz CHERISH. Badanie ENDEAR odnosi się jedynie do pacjentów z SMA typu I, przy czym nie uwzględnia pacjentów urodzonych już z ciężką hipotonią oraz niewydolnością oddechową (jedno z kryteriów wykluczenia to objawy SMA ujawnione w momencie urodzenia lub w pierwszym tygodniu życia), zatem wyniki tego badania nie odnoszą się do całości wnioskowanej populacji. W stosunku do badania CHERISH, które uwzględnia pacjentów z SMA typu II i III, należy zwrócić uwagę, że schemat dawkowania nusinersenu nie jest zgodny z dawkowaniem wnioskowanym, zgodnym z ChPL Spinraza. Zatem, szczególnie w odniesieniu do pacjentów z SMA typu II i III Agencja nie uwzględnia wykazania wyższości technologii wnioskowanej w badaniach typu RCT (ze

względu na niezgodny z wnioskowanym sposobem podawania nusinersenu). W związku z powyższym niespełnione są również § 5. ust. 6 pkt 2 oraz § 5. ust. 6 pkt 3.

Odpowiedź

Z uwagi na charakter wnioskowanego schorzenia i charakter wnioskowanej technologii (pierwsza terapia we wnioskowanym wskazaniu), dostępne dowody naukowe na jej skuteczność cechują się ograniczeniami, do których można również zaliczyć rozbieżności pomiędzy charakterystyką pełnej populacji pacjentów z SMA a populacją pacjentów włączonych do badań klinicznych i/lub schematem dawkowania wnioskowanej technologii w poszczególnych badaniach klinicznych.

Na uwagę zasługuje, że w praktyce klinicznej nie wszyscy pacjenci z SMA typu I będą korzystać z wnioskowanej technologii. Chorzy wymagający stałego nadzoru lekarskiego i/lub stałej wentylacji mechanicznej z wysokim prawdopodobieństwem nie będą włączani do proponowanego programu lekowego. Świadczą o tym zarówno opinie ekspertów z Polski jak i doniesienia z innych krajów. Informacje na ten temat zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Europejska Agencja Leków (EMA) zarejestrowała do stosowania wnioskowaną technologię przy uwzględnieniu schematu dawkowania jak uwzględniono w modelowaniu. Decyzja EMA opierała się na badaniach, które zostały przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy. Dostępne dowody wskazują, że różnice w schematach dawkowania nie mają wpływu na efekty kliniczne.

W analizie ekonomicznej konserwatywnie uwzględniono zarejestrowany schemat dawkowania (schemat ten związany jest często z wyższą liczbą dawek na rok niż schematy w niektórych badaniach klinicznych). Obecność randomizowanego badania klinicznego ENDEAR potwierdza przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad placebo. Na tej podstawie stwierdzono, że nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (rozdział 3.4. analizy ekonomicznej).

3) Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, dla wszystkich badanych parametrów (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). Nie przedstawiono uzasadnienia zakresu zmienności m. in. dla odsetka pacjentów, u których przeprowadzane są zabiegi chirurgiczne, wieku przeprowadzenia operacji skoliozy, dodatkowego efektu nusinersenu po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego czy miesięcznej zmiany wartości CHOP INTEND w grupach. Oprócz tego nie przedstawiono rozkładów parametrów wykorzystanych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości, wraz z uzasadnieniem przyjętego rozkładu dla danego parametru.

Odpowiedź

W analizie ekonomicznej wykorzystano model Wnioskodawcy będący podstawą ubiegania się o refundację w innych krajach. Model dostosowano m.in. poprzez uwzględnienie danych na temat chorych z Polski włączonych do badania Bladen 2014. Wśród danych z badania Bladen 2014 uwzględniono odsetek pacjentów z operacją skoliozy. W ramach analizy wrażliwości testowano 95%

przedział ufności dla tego parametru określony na podstawie rozkładu beta sparametryzowanego z uwzględnieniem danych z badania Bladen 2014.

Również wartości zmiany CHOP INTEND w grupach testowano z uwzględnieniem 95% przedziału ufności dla przypisanego rozkładu prawdopodobieństwa, przy czym przeprowadzono analizę wartości skrajnych w ramach scenariuszy minimalnego i maksymalnego (tj. przyjmując dolną granicę 95% CI dla grupy badanej i górną dla komparatora lub odwrotnie). Dane z badania Bladen 2014 wskazują na brak przeprowadzenia operacji skoliozy wśród pacjentów z SMA typ I z Polski. Przy czym dane dla innych krajów wskazują nawet kilkuprocentowy zakres przeprowadzenia tego zabiegu wśród tego typu SMA. Tym samym w ramach analizy wrażliwości dla typu I SMA testowano również scenariusze uwzględniające 1% i 5% odsetek pacjentów z SMA typu I u których zostały przeprowadzone operacje skoliozy.

Założenia modelu analizy ekonomicznej w zakresie wieku przeprowadzenia operacji skoliozy zostały przyjęte na podstawie wyników badania Haaker and Fujak, 2013 przy uwzględnieniu opinii ekspertów współpracujących przy tworzeniu modelu. W analizie wrażliwości testowano różne scenariusze analizy wartości skrajnych przy uwzględnieniu dolnej i górnej granicy przypisanych rozkładów prawdopodobieństwa (tj. przyjmując dolną granicę 95% CI dla grupy badanej i górną dla komparatora lub odwrotnie). Założenia dotyczące operacji skoliozy dotyczą wyłącznie modelu dla SMA typu II.

Dokładne informacje na temat przypisanych rozkładów prawdopodobieństwa do poszczególnych parametrów znajdują się w arkuszach o nazwach „Country Specific Sheet” i „Default data” modelu.

W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru.

III. Inne uwagi

Uwaga

- 1) Ponadto Agencja zwraca się z prośbą o aktualizację przeglądu systematycznego AK. Odnaleziono co najmniej 1 badanie kliniczne nieuwzględnione w AK: Bishop, Katie M., Jacqueline Montes, and Richard S. Finkel. „Motor Milestone Assessment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Using the Hammersmith Infant Neurological Exam-Part 2: Experience from a Nusinersen Clinical Study.” *Muscle & Nerve* 2017) (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.25705/full>).

Odpowiedź

Dnia 15.01.2018 roku została przeprowadzona aktualizacja przeszukania medycznych baz danych w ramach Analizy klinicznej – uwzględniono i opisano wszystkie nowe publikacje, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- Finkel i wsp. 2017 [ref. 2] – publikacja pełnotekstowa do badania ENDEAR;
- Yan i wsp. 2017 [ref. 6] – abstrakt do badania ENDEAR;
- Bishop i wsp. 2018 [ref. 28] – publikacja pełnotekstowa do badania CS3A;
- badania o niższej wiarygodności: Weaver i wsp. 2017 [ref. 42], Pechmann i wsp. 2018 [ref. 43], Messina i wsp. 2017 [ref. 44];
- przegląd systematyczny Paton 2017 [ref. 60].

Zaktualizowano również dane z najnowszej wersji charakterystyki produktu leczniczego Spinraza® (w dodatkowej analizie bezpieczeństwa oraz opisie łącznych wyników badań CS2 i CS12 w oparciu o dane z ChPL).

Bibliografia:

- [2] Chiriboga CA, Swoboda KJ, Barras BT i wsp. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN_{RX}) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016; 86:890-897.
- [3] Rigo F, Chun SJ, Norris DA i wsp. Pharmacology of a Central Nervous System Delivered 29-OMethoxyethyl-Modified Survival of Motor Neuron Splicing Oligonucleotide in Mice and Nonhuman Primates. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapies* 2014; 350:46-55.