



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego  
Spinraza (nusinersenum)  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni  
(ICD-10: G12.0, G12.1)”**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.12.2017

Data ukończenia: 8 stycznia 2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Biogen Idec Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Biogen Idec Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Biogen Idec Limited

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>5q</b>	Ramię długie chromosomu 5
<b>CHOP-INTEND</b>	Skala do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)
<b>CMAP</b>	złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia (ang. Compound muscle action potential)
<b>EPAR</b>	European Public Assessment Report
<b>HFMS</b>	Skala do oceny motorycznej dzieci Hammersmith (ang. Hammersmith Functional Motor Scale)
<b>HFMS E</b>	Rozszerzona skala do oceny motorycznej dzieci Hammersmith (ang. Expanded Hammersmith Functional Motor Scale)
<b>HINE</b>	Skala do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (ang. Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination)
<b>ITT</b>	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention to treat)
<b>MedDRA</b>	Słownik terminologii medycznej (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities)
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Modified Intention To Treat)
<b>MUNE</b>	Liczba czynnych jednostek motorycznych w mięśniu (ang. Motor unit number estimation)
<b>PedsQL™</b>	Pediatriczny Kwestionariusz Jakości Życia (ang. Pediatric Quality of Life Inventory)
<b>PP</b>	Analiza wyników w grupach zgodnie z protokołem badania (ang. Per protocol analysis);
<b>Peto OR</b>	Iloraz szans obliczany metodą Peto (ang. Peto Odds Ratio)
<b>RULM</b>	Uaktualniona (zrewidowana) skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. Revised Upper Limb Module)
<b>SMA</b>	Rdzeniowy zanik mięśni (ang. Spinal muscular atrophy)
<b>SMN1</b>	Kopia telomerowa genu kodującego białko niezbędne do funkcjonowania (przeżycia) neuronów ruchowych (SMN)
<b>SMN2</b>	Kopia centromerowa genu kodującego białko niezbędne do funkcjonowania (przeżycia) neuronów ruchowych (SMN)
<b>SMUP</b>	Potencjał czynnościowy pojedynczej jednostki ruchowej (ang. Single motor unit action potential)
<b>ULM</b>	Skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. Upper Limb Module)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BSC</b>	najlepsza terapia wspomagająca, terapia paliatywna (ang. best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)

<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>i.m.</b>	domięśniowo (łac. Intramusculare)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>p.o.</b>	doustnie (łac. per os)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>s.c.</b>	podskórnice (ang. subcutaneous)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.4. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	18
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>19</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	59
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	70
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	70
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	74
4.3. Komentarz Agencji .....	79
<b>5. Ocena analizy ekonomicznej .....</b>	<b>85</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	85
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	85
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	92
5.3. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	98
5.3.1. Wyniki analizy podstawowej .....	98
5.3.2. Wyniki analizy progowej .....	100
5.3.3. Wyniki analiz wrażliwości .....	100
5.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	101
5.4.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	102
5.4.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	103
5.4.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	103
5.4.4. Obliczenia własne Agencji .....	104
5.5. Komentarz Agencji .....	104
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet .....</b>	<b>107</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	107

---

6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	107
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	107
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	109
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	109
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	110
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	112
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	115
6.4.	Komentarz Agencji .....	115
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>117</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>118</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>119</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>121</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>122</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>128</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>130</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>131</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>135</b>
15.1	Charakterystyka skali / kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.....	135

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 2017.11.29  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.892.2017.17.PB

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Spinraza (nusinersenum)
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Spinraza (nusinersenum), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 5713219500975
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Spinraza (nusinersenum), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 5713219500975 –

 PLN

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Biogen Idec Limited  
Innovation House,  
70 Norden Road  
SL6 4AY, Berkshire, Wielka Brytania

---

Wnioskodawca:

Biogen Idec Limited  
Innovation House,  
70 Norden Road  
SL6 4AY, Berkshire, Wielka Brytania

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29.11.2017 r., znak PLR.4600.892.2017.17.PB (data wpływu do AOTMiT 30.11.2017) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Spinraza (nusinersen), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiol. 5 ml, EAN: 5713219500975, w ramach programu lekowego: „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.01.2018 r., znak OT.4331.12.2017.PK.4. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.01.2017 r. pismem z dnia 29.01.2017 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5”, [redacted] Kraków, czerwiec 2017;
- Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań: „Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5”, [redacted], Kraków, lipiec 2017;
- Analiza ekonomiczna: „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich”, [redacted], Wersja 1.2, Kraków, lipiec 2017;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: „Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu leczniczego Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5”, [redacted], wersja 1.2, Kraków, lipiec 2017;
- Analiza racjonalizacyjna: „Stosowanie produktu leczniczego Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego”, [redacted], wersja 1.1, Kraków, lipiec 2017;
- Uzupełnienie Analizy problemu decyzyjnego oraz Analizy klinicznej: „Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5”, [redacted], Kraków, grudzień 2017;

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

- UZUPEŁNIENIE: „Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5, Kraków, styczeń 2018;
- ANALIZA KLINICZNA (AK) – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ: „Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5”, [redacted], Kraków, lipiec 2017 (aktualizacja styczeń 2018).

Ostatecznie, uzupełnione przez wnioskodawcę analizy spełniały wymagania określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (szczegóły patrz Rozdział 12).



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Spinraza (nusinersen), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiol. 5 ml, EAN: 5713219500975
<b>Kod ATC</b>	M09AX07*
<b>Substancja czynna</b>	Nusinersen
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	w ramach programu lekowego: „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka to 12 mg (5 ml) na podanie.</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Spinraza należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej po rozpoznaniu, podając 4 dawki wysycające w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawkę podtrzymującą należy podawać następnie raz na 4 miesiące.</p> <p><i>Czas trwania leczenia</i></p> <p>Brak danych dotyczących długotrwałej skuteczności tego produktu leczniczego. Należy regularnie oceniać potrzebę kontynuacji leczenia i rozważyć ją indywidualnie, stosownie do stanu klinicznego pacjenta i odpowiedzi na leczenie.</p> <p><i>Opóźnienie lub pominięcie podania dawki</i></p> <p>W razie opóźnienia lub pominięcia dawki wysycającej produkt leczniczy Spinraza należy podać możliwie jak najszybciej, zachowując odstęp co najmniej 14 dni pomiędzy dawkami, oraz kontynuować dawkowanie z zaleconą częstością. W razie opóźnienia lub pominięcia dawki podtrzymującej, produkt leczniczy Spinraza należy podać możliwie jak najszybciej oraz kontynuować dawkowanie co 4 miesiące.</p>
<b>Droga podania</b>	Dooponowo przez nakłucie lędźwiowe.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym (ASO, ang. antisense oligonucleotide), który zwiększa proporcje włączania eksonu 7 do transkryptów matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) kodującego białko SMN2 (ang. survival motor neuron 2) poprzez wiązanie do miejsca intronowego wyciszacza splicingu (ISS-N1), znajdującego się w intronie 7 prekursora mRNA (pre-mRNA). Przez to wiązanie ASO wypiera czynniki splicingowe, co prowadzi do supresji splicingu. Usunięcie tych czynników prowadzi do utrzymania eksonu 7 w mRNA dla SMN2, w związku z czym utworzone mRNA SMN2 może ulegać translacji do funkcjonalnego białka SMN o pełnej długości.</p> <p>SMA to postępująca choroba układu nerwowo-mięśniowego wywołana mutacją w chromosomie 5q w genie SMN1. Drugi gen SMN2, zlokalizowany w sąsiedztwie genu SMN1, odpowiada za produkcję niewielkiej ilości białka SMN. SMA to choroba o szerokim spektrum objawów klinicznych, której ciężkość jest związana z mniejszą liczbą kopii genu kodującego SMN2 i młodszym wiekiem w momencie wystąpienia objawów.</p>

Zródło: ChPL Spinraza

\*Zródło: WHO ([https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=M09AX07](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=M09AX07); data dostępu: 09.01.2018 r.)

3.1.1.3. **Status rejestracyjny wnioskowanej technologii****Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA: 30.05.2017 r. FDA: 23.12.2016 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Spinraza jest wskazany do leczenia rdzeniowego zaniku mięśni 5q.
<b>Status leku sierocego</b>	TAK
<b>Symbol czarnego trójkąta</b>	TAK
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</b> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</b> Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>           Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.         </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu</b> Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nusinersenu u pacjentów z objawowym rdzeniowym zanikiem mięśni, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przesłać wyniki otwartego rozszerzenia badania III fazy (SHINE, CS11) – Przesłanie wyników badania: sierpień 2023.</li> <li>• Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nusinersenu u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni przed wystąpieniem objawów, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przesłać wyniki otwartego badania II fazy (NURTURE (SM201)) – Przesłanie wyników badania: kwiecień 2023.</li> </ul> </li> </ul>

Źródło: ChPL Spinraza, strona EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>), strona FDA (<https://www.fda.gov/default.htm>)

### 3.1.1.4. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas wnioskowany lek nie był przedmiotem oceny Agencji.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Spinraza (nusinersenum), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 5713219500975 – [redacted] PLN
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W ramach programu lekowego: „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>1.1. Do leczenia nusinersenem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Rozpoznanie rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzonego badaniem genetycznym;</li> <li>1.2. W celu zapewnienia kontynuacji terapii do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni nusinersenem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji wskazanie w punkcie 1.1 oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu określonych w ust. 3.</li> </ol>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	<p>Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia z programu. Po 14 pełnych miesiącach terapii od momentu podania pierwszej dawki, a następnie po każdym 12 miesiącach, przeprowadza się ocenę skuteczności leczenia.</p> <p>U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię nusinersenem można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy.</p> <p>Łączny czas leczenia pacjenta nusinersenem zależy od decyzji lekarza prowadzącego.</p>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Zaawansowana skolioza uniemożliwiająca podanie dokanalowe leku;</li> <li>2) Drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego;</li> <li>3) Pogorszenie w zależności od wieku pacjenta w zakresie skal: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) CHOP INTEND, HINE poniżej poziomu sprzed włączenia do leczenia lub ostatniej oceny rocznej – utrzymujące się w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 4 miesiące; lub</li> <li>b) HFMSE o więcej niż 2 punkty poniżej poziomu sprzed włączenia do terapii lub ostatniej oceny rocznej – potwierdzone w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 4 miesiące;</li> </ol> </li> <li>4) Wystąpienie któregośkolwiek z przeciwwskazań w trakcie trwania terapii: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>b) przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego;</li> <li>c) ciąża</li> </ol> </li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS, który zdaniem Agencji jest możliwy do wdrożenia. W związku jednak z bardzo wysokimi kosztami jednostkowymi oraz niepewnością dotyczącą wielkości populacji docelowej (szczególnie w świetle ewentualnych przyszłych badań przesiewowych na dużą skalę) zasadne byłoby rozważenie wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka opartego na mechanizmie cappingu, który zabezpieczyłby budżet płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem wydatków.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest praktycznie tożsama z zarejestrowanym wskazaniem, poza przeciwwskazaniami takimi jak ciąża lub przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego.

Analizy wnioskodawcy odnoszą się do SMA typu I, II i III podczas gdy wnioskowany program lekowy umożliwia włączanie do terapii wszystkich pacjentów, u których na podstawie jedynie badania genetycznego (delecja lub mutacja w genie SMN1) rozpoznano rdzeniowy zanik mięśni. Należy podkreślić, że kryteria wnioskowanego programu lekowego są zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym przez EMA, jednak zgodnie z ChPL Spinraza należy zauważyć, że „pacjenci urodzeni już z ciężką hipotonią oraz niewydolnością oddechową, u których nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Spinraza, mogą nie doświadczyć znaczącej poprawy klinicznej ze względu na poważny niedobór białka SMN (ang. survival motor neuron)”. Można zatem stwierdzić, że analizy przedstawione przez wnioskodawcę odnoszą się do węższej niż wnioskowana populacji (w szczególności analiza ekonomiczna nie odnosi się do możliwości leczenia pacjentów ze stwierdzoną delecją/mutacją SMN1, którzy nie rozwinęli objawów choroby. Powyższe ma również zastosowanie w analizie wpływu na budżet płatnika, ponieważ dane epidemiologiczne odnoszą się głównie do pacjentów z objawami SMA. Do tej pory nie przeprowadzono badań przesiewowych na szeroką skalę w populacji ogólnej, które mogą potwierdzić chorobowość zdiagnozowaną jedynie na podstawie nieprawidłowości w genie SMN1, zatem możliwość niedoszacowania populacji wynika z możliwości istnienia pacjentów, którzy pomimo delecji/mutacji SMN1 nie rozwinęli objawów choroby, w związku z czym najprawdopodobniej nie zostali zdiagnozowani).

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) to choroba o podłożu genetycznym, w której uszkodzeniu ulegają obwodowe elementy układu nerwowego odpowiedzialne za funkcjonowanie mięśni szkieletowych.

W kręgosłupie, w rogach przednich rdzenia kręgowego, znajdują się komórki zwane neuronami ruchowymi, które kontrolują mięśnie szkieletowe. W SMA neurony te tracą możliwość funkcjonowania, obumierają, co oznacza, że przestają przekazywać impulsy do mięśni. W skutego długotrwałego braku stymulacji mięśnie ulegają zanikowi, czyli atrofii. SMA zaliczane jest do chorób nerwowo-mięśniowych.

Najczęstszy typ SMA związany jest z niedoborem białka SMN (survival of motor neuron), chociaż istnieją też bardzo rzadkie rodzaje rdzeniowego zaniku mięśni o innym podłożu. Białko SMN warunkuje przeżycie neuronów ruchowych, im wyższy poziom białka SMN w organizmie, tym łagodniejsze objawy SMA. Białko to powstaje w procesach wewnątrzkomórkowych i nie może być dostarczone z zewnątrz. Niedobór białka SMA w organizmie jest spowodowany wystąpieniem mutacji na piątym chromosomie w głównym genie odpowiedzialnym za kodowanie białka SMN. Gen ten oznaczany jest symbolem SMN1.

Źródło: Łusakowska 2016

### Klasyfikacja i obraz kliniczny

1) Klasyfikacja według kodu ICD-10:

- G - Choroby układu nerwowego
  - G12 - Zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego i zespoły pokrewne
    - G.12.0 – Zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego dziecięcy, typu I (Werdniga-Hoffmana)
      - G12.1 – Inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego

SMA dzieli się na cztery typy:

- Typ I (SMA 1) – objawia się we wczesnym niemowlęctwie, a nawet w okresie prenatalnym, i jest postacią najcięższą, a także najczęstszą, niemal połowa przypadków SMA to postać pierwsza. Osłabienie pojawia się w pierwszych tygodniach lub miesiącach życia, a niemowlę ma trudności z oddychaniem, ssaniem, przełykaniem i nie jest w stanie utrzymać głowy pionowo, przewracać się na bok ani siedzieć bez oparcia. Pacjent wymaga opieki paliatywnej, wspomagania oddechu, właściwego postępowania w przypadku zakrzuszeń, sztucznego dożywiania.
- Typ II (SMA 2) – objawia się w późnym niemowlęctwie, albo wczesnym dzieciństwie, najczęściej między 6. a 18. miesiącem życia. Niezależnie od czasu wystąpienia pierwszych objawów, jeżeli dziecko było w stanie samodzielnie (bez oparcia) utrzymać pozycję siedzącą, nawet gdyby później zatraciło tę umiejętność, to jest to SMA 2. W tej postaci choroby osłabieniu i zanikowi ulegają w pierwszej kolejności mięśnie ksobne (bliższe tułowia), a następnie mięśnie odsiebne (znajdujące się dalej od tułowia). Nogi słabną zwykle wcześniej niż ręce, które, choć także tracą siłę, pozostają sprawne najdłużej, pozwalając wykonywać najbardziej niezbędne czynności. Największe zagrożenie stanowi osłabienie mięśni odpowiedzialnych za oddychanie, dlatego niezbędna jest opieka pulmonologiczna. Konieczne może okazać się czasowe lub stałe wprowadzenie wspomagania oddechu, najczęściej nieinwazyjnego. Bardzo wczesnie może pojawić się skrzywienie kręgosłupa (najczęściej skolioza). Skolioza może powodować znaczny dyskomfort, utrudniać utrzymanie stabilnej pozycji i przemieszczanie, może też negatywnie wpływać na samoocenę oraz ograniczać i osłabiać funkcje oddechowe.
- Typ III (SMA 3) – objawia się w wieku dziecięcym i młodzieńczym. Pacjent w którymkolwiek momencie był w stanie stać bez podparcia albo według innych lekarzy, zrobić samodzielnie trzy kroki. Osoby w tym stanie są w stanie samodzielnie chodzić do trzeciej lub czwartej dekady życia (typ 3b), czasem jednak utrata zdolności chodzenia następuje jeszcze we wczesnym dzieciństwie (typ 3a). W typie SMA 3 obserwuje się ogromne zróżnicowanie nasilenia objawów.
- Typ IV (SMA 4) – występuje w wieku dorosłym, zwykle w czwartej lub piątej dekadzie życia. W tej postaci przebieg choroby jest najłagodniejszy – zazwyczaj chory doświadcza tylko trudności z chodzeniem.

W niektórych opracowaniach wyróżnia się również typ 0 (prenatalny).

Obok rdzeniowego zaniku mięśni związanego z mutacją genu SMN1 na chromosomie 5 znanych jest kilkadziesiąt schorzeń o podobnych objawach i nazwie, wywołanych przez obumieranie neuronów w rdzeniu kręgowym, ale związanych z mutacjami w innych genach.

Źródło: Łusakowska 2016

## Diagnostyka

Pierwszym etapem diagnozowania jest zwykle wywiad rodzinny oraz proste, niebolesne badanie neurologiczne, które pozwoli wykluczyć inne podobne schorzenia (np. dystrofie mięśniowe). W razie podejrzenia SMA lekarz neurolog kieruje pacjenta do poradni genetycznej w celu wykonania badania genetycznego. Badanie takie wykonuje się najczęściej z krwi żyłnej albo z wymazu z ust. Obecnie w diagnostyce SMA rzadko wykonuje się biopsję mięśnia – badanie niegdyś standardowe, polegające na chirurgicznym pobraniu niewielkiego wycinka mięśnia (najczęściej z uda) i jego analizie pod mikroskopem. Pierwsze objawy rdzeniowego zaniku mięśni u dorosłych mogą przypominać objawy innej choroby nerwowo-mięśniowej – stwardnienia zanikowego bocznego (ALS). Czasami schorzenia te są mylone na wczesnych etapach diagnozy.

Źródło: Łusakowska 2016

## Leczenie

Opieka/leczenie chorych na SMA obejmuje, m.in:

- Opiekę paliatywną;
- Sztuczne dożywianie (gastrostomia, dieta przemysłowa);
- Fizjoterapię;
- Sprzęt i wyposażenie medyczne pomagające w siedzeniu, staniu i chodzeniu (lekkie ortezy, chodziki, pionizatory, elektryczne wózki inwalidzkie, specjalistyczne fotele);

- Stałą opiekę pulmonologiczną (rehabilitacja oddechowa, oczyszczanie dróg oddechowych, wspomaganie kaszlu, konieczne może być czasowe lub stałe wprowadzenie wspomagania oddechu, najczęściej nieinwazyjnego, rzadziej tracheotomia, właściwe postępowanie w przypadku zakrzuszeń).
- Regularne monitorowanie wydolności oddechowej (pulsoksymetr, całonocne badanie stężenia tlenu i dwutlenku węgla we krwi, badania spirometryczne);
- Profilaktykę negatywnych skutków skrzywienia kręgosłupa – gorsety ortopedyczne, u starszych dzieci chirurgiczna korekcja skoliozy;
- Wzmacnianie odporności dziecka, unikanie kontaktów z osobami zainfekowanymi, szczepienia;
- Zapobieganie przykurczom mięśniowym (fizjoterapia, ortezy) i odwapnieniu kości (np. codzienne spędzanie czasu w pozycji stojącej);
- Dietę (częste posiłki o niskim indeksie glikemicznym) i suplementację (m.in. witamina D);
- Farmakoterapia (obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem w leczeniu SMA jest nusinersen).

Źródło: Łusakowska 2016

### Epidemiologia

W Polsce nosicielem mutacji predysponującej do wystąpienia SMA jest co 35. osoba. Oznacza to, że w którymś momencie życia SMA rozwinie się średnio u jednego na 6 000 noworodków. Częstość występowania tej wady genetycznej jest podobna w innych dużych krajach Europy, chociaż w niektórych regionach obserwuje się znacznie wyższe albo znacznie niższe występowanie SMA. Zasadniczo im mniej dana populacja miesza się z innymi, tym częściej mogą u jej członków wystąpić choroby dziedziczone autosomalnie recesywnie. W niektórych krajach Bliskiego Wschodu nosicielem SMA jest jedna na 20 osób. W dużej części Europy odsetek nosicieli oscyluje wokół jednej na 35-45 osób. W USA natomiast nosicielem jest średnio jedna na 54 osoby, a SMA rozwinie się średnio u jednego na 11 000 noworodków.

Źródło: Łusakowska 2016

SMA to druga, po zwłóknieniu torbielowatym, najczęstsza śmiertelna choroba autosomalna recesywna, z częstością występowania w zakresie 1/6 000-10 000 żywych urodzeń (nosicielstwo: 1/40-1/60).

Źródło: D'Amico 2011

Ankietowani przez Agencję eksperci szacują, że obecna liczba chorych na SMA w Polsce mieści się w zakresie: 55-105 (SMA1), 200-350 (SMA2) i 300-400 (SMA3), a liczba nowych zachorowań w ciągu roku: 20-50 (SMA1), 5-15 (SMA2) i 5-15 (SMA3).

### Rokowanie

Śmiertelność jest zależna od wieku pacjenta, w którym wystąpiły pierwsze objawy. Wysoka śmiertelność jest związana z wczesną postacią choroby. W przypadku SMA1, mediana przeżycia to 7 miesięcy przy śmiertelności wynoszącej 95% do 18 r.ż. Chorzy z SMA2 w większości przypadku dożywają dorosłości. Długość życia osób z łagodną postacią SMA nie odbiega od przeciętnej - osoby takie często zakładają rodziny, mają duże osiągnięcia akademickie i zawodowe.

Źródło: MedScape (<https://emedicine.medscape.com/article/1181436-overview#a6>), Łusakowska 2016

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Dane NFZ

Tabela 5. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: G12, G12.1 (sprawozdane jako rozpoznanie główne) w latach 2012 – 2016 (z podziałem na lata) z rozbiciem na płeć oraz informacją dotyczącą średniego wieku pacjentów.

Rok	Liczba pacjentów (mężczyźni)	Śr. wieku	Liczba pacjentów (kobiety)	Śr. wieku	Liczba pacjentów (suma)
2012	236	26,2	158	26,6	394
2013	243	28,3	167	28,9	410
2014	271	28,9	202	30,2	473
2015	281	28,1	174	27,0	455
2016	264	25,8	222	28,0	486

<b>Łącznie* (2012-2016)</b>	<b>748</b>	<b>-</b>	<b>562</b>	<b>-</b>	<b>1 310</b>
---------------------------------	------------	----------	------------	----------	--------------

\* - sumaryczna liczba pacjentów jest niższa niż suma pacjentów w poszczególnych latach, ponieważ dany pacjent może być raportowany niezależnie w kolejnych latach.

## Dane ekspertów

**Tabela 6. Dane ekspertów klinicznych na temat liczebności wnioskowanej populacji - obecna liczba chorych oraz liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce**

<b>Ekspert</b>	<b>Obecna liczba chorych w Polsce SMA1 / SMA2 / SMA3</b>	<b>Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce SMA1 / SMA2 / SMA3</b>
<b>Dr hab. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska – KW w dziedzinie neurologii dziecięcej</b>	„60 / 320 / 350”	„20 / 15 / 15”
<b>Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn – Prezes PTND</b>	„ok. 55-70 / 300-350 / 350-400”	„40-50 / 5-10 / 5-10”
<b>Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska – KW w dziedzinie neurologii dziecięcej</b>	„ok. 105 / ok. 200 / ok. 300”	„ok. 35 / 10 / 10”

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących farmakoterapii stosowanej w leczeniu/modyfikacji przebiegu SMA, w dniu 11 stycznia 2018 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN; <https://ptneuro.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej (PTND; <http://www.ptnd.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (PTChNM; <http://www.ptchnm.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu (PTWWM; <http://pediatriametaboliczna.pl/polskie-towarzystwo-wrodzonych-wad-metabolizmu/>);
- World Federation of Neurology (WFN; <https://www.wfneurology.org/>);
- European Academy of Neurology (EAN; <https://www.ean.org/>);
- European Alliance of Neuromuscular Disorders Associations (EAMDA; <http://www.eamda.eu/>);
- American Academy of Neurology (AAN; <https://www.aan.com/>);
- National Organization for Rare Disorders (NORD; <https://rarediseases.org/>);
- Muscular Dystrophy Association (MDA; <https://www.mda.org/>);
- SMAfoundation.org (<http://www.smafoundation.org/>);
- CureSMA.org (<http://www.curesma.org/>);
- SMAeurope.eu (<http://www.sma-europe.eu/>);
- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE; [https://kce.fgov.be/language\\_selection](https://kce.fgov.be/language_selection));
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- New Zealand Guidelines Group (NZGG; <https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);

- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com>).
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do SMA:

- 1) American Thoracic Society (**ATS 2016**) - wytyczne dotyczące przewlekłej domowej inwazyjnej wentylacji u dzieci;
- 2) Association for Molecular Pathology (**AMP 2011**) - wytyczne dotyczące badania przesiewowego populacji pod kątem rdzeniowego zaniku mięśni;
- 3) American College of Medical Genetics (**ACMG 2011**) - standardy techniczne i wytyczne dotyczące badania zaników mięśni rdzeniowych;
- 4) American College of Medical Genetics (**ACMG 2008**) - wytyczne dotyczące badań przesiewowych na obecność rdzeniowego zaniku mięśni;
- 5) American College of Obstetricians and Gynecologists (**ACOG 2017**) opinia komisji na temat badań przesiewowych nosicieli w kierunku zaburzeń genetycznych;
- 6) National Institutes of Health (**NIH 2010**) – konsensus ekspertów w sprawie badania nosicieli w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni;
- 7) British Thoracic Society (**BTS 2012**) - wytyczne dotyczące postępowania z układem oddechowym u dzieci z osłabieniem nerwowo-mięśniowym;
- 8) French Ministry of Health (**FMH 2012**) – rekomendacje dotyczące diagnozy i postępowania w typowym rdzeniowym zaniku mięśni u dzieci.

W powyższych dokumentach nie odnaleziono informacji na temat farmakoterapii modyfikującej przebieg SMA.

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w bazie DynaMed leki poprawiające funkcje i siłę mięśni u chorych na SMA, to:

- nusinersen – lek zarejestrowany przez FDA w leczeniu dzieci i dorosłych z SMA;
- riluzol – ograniczone dowody wskazują na wpływ tego leku na progresję SMA1;
- kreatyna, fenylomaślan, gabapentyna, hormon uwalniający tyreotropinę, hydroksymocznik i walproinian z acetylo-L-karnityną – interwencje badane u pacjentów z SMA2 lub SMA3 wydają się nie mieć wpływu na spowolnienie progresji choroby;
- divalproex – raportuje się poprawę ogólnych funkcji motorycznych u młodszych dzieci nieambulatoryjnych (brak bezpośrednich dowodów).

Źródło: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114849/Spinal-muscular-atrophy-SMA#Treatment> (data dostępu 12.01.2018 r.)

Należy podkreślić, że Spinraza (nusinersen) to obecnie jedyny lek zarejestrowany w leczeniu SMA.



### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 10 ekspertów klinicznych. Otrzymano 6 odpowiedzi, z których 3 przedstawiono w tabeli poniżej. W AWA, decyzją prezesa, nie przedstawiono opinii ekspertów, którzy nie przedstawili Deklaracji Konflikty Interesu lub posiadają konflikt interesów.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. med. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska – KW w dziedzinie neurologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn – Prezes PTND	Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska – KW w dziedzinie neurologii dziecięcej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„BRAK”	„Nie ma, poza rehabilitacja ruchową”	SMA1: „Mechaniczne wspomaganie oddechu (nieinwazyjne lub inwazyjne)”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	-	-	-
Technologia najskuteczniejsza stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	-	-	Mechaniczne wspomaganie oddechu (nieinwazyjne lub inwazyjne)
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Brak jest aktualnie dostępnych terapii”	„Obecnie nie ma w Polsce żadnych możliwości leczenia SMA, poza leczeniem usprawniającym”	„Są nieskuteczne. Przedłużają życie nie zapobiegając pogarszaniu funkcji, w tym funkcji oddechowych”
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	„Ze względu na pojawienie się przełomowej terapii we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni, chorobie, na którą do tej pory nie było ŻADNEGO leczenia konieczne jest udostępnienie terapii dla tej grupy pacjentów”	„Finansowanie leczenia nusinersenem lub innymi preparatami (w przyszłości) po ich zarejestrowaniu do leczenia”	„Przyspieszenie diagnostyki genetycznej – pierwsze objawy SMA = pobranie materiału i wykonanie oceny w ciągu tygodnia. Rodzeństwo pacjentów z SMA zaraz po urodzeniu badanie genetyczne.”
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Konieczność prowadzenia terapii w wyspecjalizowanych ośrodkach referencyjnych (klin kach neurologii dziecięcej, w ośrodkach z zabezpieczeniem anestezjologicznym)”	„Ograniczenia mogą dotyczyć niemożności wykonania nakłucia lędźwiowego (...)”	„Problemy z dotarciem chorych do ośrodków podających lek. Punkcja lędźwiowa”
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Przy jasno określonych kryteriach włączenia do programu lekowego nie widzę takich zagrożeń”	„Nie widzę”	„Jeśli włączenie opiera się na potwierdzeniu badaniem genetycznym u osoby chorej lub młodszego, jeszcze zdrowego rodzeństwa – nie widzę możliwości nadużyć”
Grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii.	„Pacjenci ze znacznymi deformacjami kręgosłupa uniemożliwiającymi podanie leku”	„W przypadku przeciwwskazań lub trudności w wykonaniu nakłucia lędźwiowego i niemożności podania dokałowego leku.”	„Nie wiem”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„Nie”	„Pacjenci wkrótce po urodzeniu i szybkiej diagnostyce klinicznej i genetycznej (najlepiej tzw. pre-clinical symptoms children)”	„Chorzy przedobjawowi (rodzeństwo pacjentów z SMA, u których potwierdzono badaniem genetycznym chorobę). Chorzy w początkowym stadium choroby – KONIECZNA SZYBKA DIAGNOSTYKA GENETYCZNA”

Ekspert	Dr hab. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska – KW w dziedzinie neurologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn – Prezes PTND	Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska – KW w dziedzinie neurologii dziecięcej
Istotny klinicznie punkt końcowy / minimalna różnica odczuwalna przez chorego	„Poprawa funkcjonowania oddechowego u chorych na SMA1; poprawa ruchów dowolnych oceniana w skalach CHOP INTEND, HINE; poprawa rozwoju ruchowego.” / „Każda poprawa funkcjonowania ruchowego i oddechowego, ale również brak postępu choroby, czyli utrzymanie dotychczasowej funkcji”	„Poprawa oceniana na podstawie skali HINE, CHOP-INTEND w zależności od wieku; osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju ruchowym; brak zgonów; przeżycie bez zdarzeń (np. do czasu śmierci lub zastosowania wentylacji)” / „Nie ma danych oceniających jakość życia chorych”	„SMA I i II – zgon; stopień sprawności mierzony skalą” / „Przedłużenie życia; poprawa stopnia sprawności”
Inne uwagi	„Ze względu na opublikowane wyniki leczenia nusinersenem i znamienne poprawę uzyskiwaną w trakcie leczenia KONIECZNE jest umożliwienie dostępu do terapii dla pacjentów z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni bez względu na jego typ (1, 2 czy 3). Leczenie musi być objęte refundacją a jego dostępność warunkowana opisanym programem lekowym.”	„Nie mam”	„Stosunkowo słabo poznany jest przebieg w SMA II i III jeśli idzie o ewolucję objawów ocenianą w skalach. Tu warto bardzo ostrożnie podejmować decyzje o odstawieniu leczenia w okresie dojrzewania, kiedy dzieci mogą się pogarszać w SMAII”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.129) w przedmiotowym wskazaniu, tj. rdzeniowym zaniku mięśni, obecnie nie jest refundowany żaden lek.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC)	<p>„Obecnie na rynku leków refundowanych w Polsce we wskazaniu obejmującym pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 roku nie znajdują się żadne produkty lecznicze przeznaczone do leczenia przyczynowego rdzeniowego zaniku mięśni.</p> <p>Z uwagi na brak alternatywnej terapii przyczynowej w analizowanej jednostce chorobowej, wnioskowana interwencja (nusinersen, produkt leczniczy Spinraza) jest przełomem terapeutycznym w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni i nie ma odpowiednika w istniejącej praktyce klinicznej.</p> <p>Przy przyjętej strategii analitycznej dla potrzeb przygotowania analizy dla nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza) najbardziej odpowiednim komparatorem do porównania z nusinersenem (dodanym do BSC) jest placebo wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC), stanowiącą aktualnie jedyny sposób postępowania terapeutycznego u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni. Należy mieć jednak na uwadze, że stosowanie leku nusinersen u pacjentów z SMA może w znacznym stopniu zmniejszać intensywność i zmieniać rodzaj stosowanej terapii podtrzymującej.”</p>	Zasadny

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 (5q)	-	Populacja zgodna z wnioskowaną.
Interwencja	Nusinersen (produkt leczniczy Spinraza), podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL Spinraza	-	Interwencja zgodna z wnioskowaną.
Komparator	Placebo (dodane do najlepszej terapii podtrzymującej)	-	Komparatory zdefiniowane poprawnie. Obecnie w Polsce nie ma refundowanej technologii lekowej we wnioskowanym wskazaniu.
Punkty końcowe	Efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona czasem do zgonu lub konieczności zastosowania stałej wentylacji (ciągłego wspomaganie oddychania); czasem całkowitego przeżycia; zmianą funkcji motorycznych ocenianą w rozszerzonej skali HFMSE; zmianą funkcji motorycznych kończyn górnych ocenianą w skali ULM; czasem do wystąpienia klinicznych objawów SMA - w przypadku pacjentów, u których choroba została zdiagnozowana przed wystąpieniem pierwszych objawów; odsetkiem pacjentów nie wymagających stałej wentylacji; zmianą funkcji motorycznych ocenianą w skali CHOP-INTEND; oceną neurologiczną niemowląt w skali HINE; oceną osiągnięcia kolejnych kamieni milowych rozwoju ruchowego (ang. developmental milestones) w skali WHO; rocznym wskaźnikiem hospitalizacji; rocznym wskaźnikiem poważnych zdarzeń oddechowych; czasem przez jaki pacjenci wymagali wspomaganie oddychania; oceną sprawności kończyn dolnych w teście 6MWT; jakością życia chorych; CMAP – złożonym potencjałem czynnościowym rejestrowanym z mięśnia; MUNE – liczbą czynnych jednostek motorycznych w mięśniu; parametrami związanymi ze wzrostem); oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich, poważnych; działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, wystąpieniem reakcji związanych z nakłuciem lędźwiowym)	-	-
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.	-	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania w języku: angielskim oraz polskim;</li> <li>• wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi;</li> <li>• badania, w których populację docelową stanowili pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni,</li> <li>• badania, w których nusinersen stosowanym był w dawce zgodnej z ChPL;</li> <li>• randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań, również badania o niższej wiarygodności.</li> </ul>	-	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) oraz w medycznych serwisach internetowych. Dodatkowo przeszukano rejestry badań klinicznych. W celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań konsultowano się z ekspertami. Nieopublikowane dane zostały dostarczone również przez samego wnioskodawcę. Ostatnią aktualizację wyszukiwania wnioskodawca przeprowadził 15 stycznia 2018 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

W dniu 3 stycznia 2018 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews). W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe badania, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (opublikowane po dacie złożenia wniosku do MZ). Wnioskodawca w ramach uzupełnień analiz dot. wymagań minimalnych przeprowadził aktualizację przeszukania medycznych baz danych (15.01.2018) i zidentyfikował nowe publikacje, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- randomizowane badania kliniczne: ENDEAR, CHERISH;
- badania o niższej wiarygodności: NURTURE (SM201, CS5), CS3A, CS2, CS12, Pechmann 2018, Messina 2017, Weaver 2017;
- badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych): program rozszerzonego dostępu EAP, SM202, CS11.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>ENDEAR</b> <u>Źródło finansowania:</u> Ionis Pharmaceuticals Inc., a od sierpnia 2016 – Biogen  <u>Referencje:</u> CS3B 2017 Kuntz 2017 Darras 2017 Finkel 2017	Wieloosrodkowe (31 ośrodków), podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne 3 fazy.  <u>Typ hipotezy:</u> superiority  <u>Okres obserwacji:</u> 13 miesięcy  <u>Interwencje:</u> <b>Grupa badana:</b> nusinersen w postaci ekwiwalentu dawki 12 mg, podawany dooponowo (punkcja lędźwiowa), dnia 1, 15,	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pisemna zgoda rodzica/opiekuna pacjenta na udział w badaniu;</li> <li>• genetycznie potwierdzone 5qSMA (homozygotyczna delecja genu, homozygotyczna mutacja lub heterozygotyczność złożona);</li> <li>• liczba kopii genu SMN2 = 2;</li> <li>• ujawnienie objawów podmiotowych i przedmiotowych SMA ≤6 miesiąca życia (180 dnia);</li> <li>• płeć męska lub żeńska, wiek ≤7 miesięcy w momencie wizyt przesiewowych;</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pozytywną odpowiedź w zakresie kamieni mielowych rozwoju ruchowego, wyszczególnionych w sekcji 2, skala oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (HINE)</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Finkel 2017a Kuntz 2017a Finkel 2017b NCT02193074 004422-29 Yan 2017</p>	<p>29, 64, a następnie dawka podtrzymująca co 4 miesiące (183 i 302 dnia). <b>Grupa kontrolna:</b> niewielkie nakłucie igłą miejsca, gdzie zwykle wykonuje się punkcję lędźwiową.  <u>Liczba pacjentów:</u> <b>Grupa badana:</b> 81 <b>Grupa kontrolna:</b> 41</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w opinii lekarza badającego odpowiednie odżywienie i nawodnienie (z lub bez gastrostomią) w momencie włączenia do udziału w badaniu;</li> <li>masa ciała <math>\geq 3</math> percentyla dla wieku, zgodnie z normami przyjętymi w danym kraju;</li> <li>pacjenci będący pod odpowiednią opieką medyczną, obejmującą np. szczepienia ochronne, zgonie ze Standardami Opieki w SMA;</li> <li>wiek ciążowy 37-42 tygodnia;</li> <li>w okresie uczestnictwa w badaniu zamieszkanie w odległości do ok. 9 godzin jazdy od ośrodka uczestniczącego w badaniu;</li> <li>zdolność do uczestniczenia w procedurach zaplanowanych w badaniu; odpowiednie wsparcie psychosocjalne rodzica/opiekuna pacjenta w ocenie lekarza badającego.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipoksemia; saturacja tlenem po obudzeniu <math>&lt; 96\%</math> lub saturacja we śnie <math>&lt; 96\%</math>, bez wspomagania oddychania, w czasie oceny przesiewowej;</li> <li>objawy podmiotowe i przedmiotowe SMA ujawnione w momencie urodzenia lub w ciągu pierwszego tygodnia życia;</li> <li>wykrycie nieleczonej bądź nieodpowiednio leczonej infekcji, wymagającej ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego lub przeciwbakteryjnego w czasie wizyt przesiewowych;</li> <li>choroby mózgu lub rdzenia kręgowego mogące zakłócać przeprowadzenie procedury punkcji lędźwiowej, cyrkulację płynu mózgowo-rdzeniowego lub wpływać na ocenę bezpieczeństwa;</li> <li>zaimplantowany cewnik do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego, bądź założony cewnik do centralnego układu nerwowego;</li> <li>leczenie innym badanym lekiem wobec SMA (np. doustnym a buterolem/salbutamolem, riruzolem, karnityną, kreatyną, walpronianem, fenylomaślanem sodu), środkiem biologicznym lub urządzeniem w okresie 1 miesiąca przed wizytą przesiewową lub w czasie uczestnictwa w badaniu;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, którzy zmarli lub wymagali zastosowania stałej wentylacji;</li> <li>odsetek pacjentów z poprawą wyniku w skali do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowanej przez szpital dziecięcy w Filadelfii (CHOP-INTEND);</li> <li>odsetek żyjących pacjentów;</li> <li>odsetek pacjentów z poprawą wyniku testu mierzącego złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia (CMAP);</li> <li>ocena parametrów związanych ze wzrostem;</li> <li>liczba ciężkich zdarzeń oddechowych;</li> <li>czas stosowania dodatkowej wentylacji;</li> <li>liczba i czas hospitalizacji;</li> <li>profil bezpieczeństwa;</li> <li>immunogenność;</li> <li>farmakokinetyka.</li> </ul>
<p><b>CHERISH (CS4)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Ionis Pharmaceuticals Inc., a od sierpnia 2016 – Biogen  <u>Referencje:</u> CHERISH 2017 Mercuri 2017 Mercuri 2017a Finkel 2017b Mercuri 2017b Schneider 2017 NCT02292537 001947-18</p>	<p>Wieloośrodkowe (24 ośrodki) podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne 3 fazy  <u>Typ hipotezy:</u> superiority,  <u>Okres obserwacji:</u> 15 miesięcy,  <u>Interwencje:</u> <b>Grupa badana:</b> nusinersen w dawce 12 mg (5 ml), podawany dooponowo (punkcja lędźwiowa), dnia 1, 29, 84, a następnie dawka podtrzymująca po 6 miesiącach (274 dnia). <b>Grupa kontrolna:</b> niewielkie nakłucie igłą miejsca, gdzie zwykle wykonuje się punkcję lędźwiową.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pisemna zgoda rodzica/opiekuna pacjenta na udział w badaniu;</li> <li>genetycznie potwierdzone 5qSMA (homozygotyczna delekcja genu, mutacja lub heterozygotyczność złożona);</li> <li>ujawnienie objawów podmiotowych i przedmiotowych SMA <math>&gt; 6</math> miesiąca życia;</li> <li>pleć żeńska lub męska, wiek 2-12 lat;</li> <li>zdolność do samodzielnego siedzenia; niezdolność do chodzenia bez wspomagania;</li> <li>wynik oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE <math>\geq 10</math> i <math>\leq 54</math> w czasie wizyt przesiewowych;</li> <li>zdolność do dopełnienia wszystkich procedur, pomiarów i wizyt w trakcie udziału w badaniu; w ocenie lekarza badającego odpowiednie wsparcie psychosocjalne rodzica/opiekuna;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych;</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 3</math> punktowy wzrost oceny w skali funkcji motorycznych względem wartości początkowych,</li> <li>odsetek pacjentów, którzy osiągnęli nowy kamień milowy rozwoju ruchowego;</li> <li>średnia liczba osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego/pacjenta;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Liczba pacjentów:</u>  <b>Grupa badana:</b> 84  <b>Grupa kontrolna:</b> 42</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewidywana długość życia pacjenta &gt;2 lat w czasie wizyt przesiewowych;</li> <li>• spełnienie instytucjonalnych kryteriów dotyczących wieku wymaganego do anestezji/sedacji, w przypadku, gdy są planowane podczas procedury podania leku;</li> <li>• w przypadku pacjentów dojrzałych płciowo w opinii lekarza badającego: u kobiet negatywny wynik testu ciążowego lub stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie udziału w badaniu; u mężczyzn: abstynencja.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niewydolność oddechowa, określana jako medyczna konieczność stosowania inwazyjnej lub nieinwazyjnej wentylacji przez &gt;6 godz./dobę w czasie wizyt przesiewowych;</li> <li>• medyczna konieczność stosowania zgłębnika gastrostomijnego do odżywiania, którym podawana jest większość pokarmów;</li> <li>• poważne przykurcze lub poważna skolioza stwierdzona na podstawie wyników badania rentgenowskiego w czasie wizyt przesiewowych;</li> <li>• hospitalizacja z operacją (np. skoliozy lub innych przyczyn), zdarzenie związane z płucami lub wspomaganie odżywiania, mające miejsce w czasie 2 miesięcy wizyt przesiewowych lub planowane w czasie uczestnictwa w badaniu;</li> <li>• wykrycie nieleczzonej bądź nieodpowiednio leczonej infekcji, wymagającej ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego lub przeciwbakteryjnego w czasie wizyt przesiewowych;</li> <li>• w wywiadzie choroby mózgu lub rdzenia kręgowego (w tym nowotwory lub nieprawidłowości w wynikach magnetycznego rezonansu jądrowego lub tomografii komputerowej) mogące zakłócać przeprowadzenie procedury punkcji lędźwiowej lub cyrkulację płynu mózgowo-rdzeniowego;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana oceny funkcji kończyn górnych w teście RULM względem wartości początkowych,</li> <li>• odsetek pacjentów mogących stać samodzielnie;</li> <li>• odsetek pacjentów mogących chodzić ze wspomaganiami;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• zmiana stężenia białka SMN w płynie mózgowo-rdzeniowym, względem wartości początkowych;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• hospitalizacje związane z SMA;</li> <li>• profil bezpieczeństwa;</li> <li>• immunogenność;</li> <li>• farmakokinetyka.</li> </ul>
<p><b>NURTURE (CS5)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u>  Biogen</p> <p><u>Referencje</u>  NURTURE 2017  Bertini 2016  Bertini 2017  Crawford 2017  De Vivo 2017  NCT02386553  002098-12</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne, badanie otwarte, fazy 2, jednoramienne.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> ok. 2,5 roku (868 dni),</p> <p><u>Interwencje:</u>  <b>Grupa badana:</b> nusinersen w postaci ekwiwalentu dawki 12 mg, podawany dooponowo (punkcja lędźwiowa), dnia 1, 15, 29, 64, a następnie dawka podtrzymująca co 4 miesiące (183, 302, 421, 540, 659 i 778 dnia).  Objętość podawanego roztworu nusinersenu była dopasowana do wieku pacjenta w momencie podania leku oraz spodziewanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego w następujący sposób:  - wiek 0-3 miesięcy: 9,6 mg</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pisemna zgoda rodzica/opiekuna pacjenta na udział w badaniu oraz świadomość ryzyka związanego z uczestnictwem w badaniu;</li> <li>• wiek ≤6 tygodni w momencie otrzymania pierwszej dawki nusinersenu;</li> <li>• genetycznie potwierdzone 5qSMA (homozygotyczna delecja, mutacja lub heterozygotyczność złożona);</li> <li>• liczba kopii genu SMN2 = 2 lub 3;</li> <li>• początkowa wartość CMAP dla nerwu strzałkowego ≥1 mV;</li> <li>• odpowiednie odżywienie (bez gastrostomii) oraz nawodnienie w opinii lekarza badającego;</li> <li>• wiek ciążowy 37- 42 tygodni w przypadku ciąży pojedynczej, 34-42 tygodni w przypadku ciąży bliźniaczej;</li> <li>• masa ciała ≥3 percentyla dla danego wieku, wg. kryteriów przyjętych w danym państwie;</li> <li>• zdolność do uczestniczenia w procedurach</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, którzy zmarli lub wymagali stałej wentylacji</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, u których wystąpiły kliniczne objawy SMA</li> <li>• odsetek żyjących pacjentów;</li> <li>• odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kamień odpowiedź w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg sekcji 2 w skali HINE względem wartości początkowych;</li> <li>• odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kolejny kamień milowy rozwoju</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>nusinersenu w postaci 4 ml roztworu do iniekcji;  - 3-6 miesięcy: 10,3 mg nusinersenu w postaci 4,3 ml roztworu do iniekcji;  - 6-12 miesięcy: 10,8 mg nusinersenu w postaci 4,5 ml roztworu do iniekcji;  - 12-22 miesięcy 11,3 mg nusinersenu w postaci 4,7 ml roztworu do iniekcji;  - &gt;24 miesięcy: 12 mg nusinersenu w postaci 5 ml roztworu do iniekcji.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u>  <b>Grupa badana:</b> planowana liczba N=25; w momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników zrekrutowano 20 pacjentów.</p>	<p>zaplanowanych w badaniu; odpowiednie wsparcie psychosocjalne rodzica/opiekuna pacjenta w ocenie lekarza badającego.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipoksemia; saturacja tlenem po obudzeniu lub we śnie &lt;96% bez wspomaganie oddychania czy wentylacji (dla pacjentów żyjących na wysokości &gt;1000 m saturacja tlenem po obudzeniu lub we śnie &lt;92% bez wspomaganie oddychania czy wentylacji);</li> <li>jakikolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe występujące w czasie wizyt przesiewowych lub krótko przed otrzymaniem pierwszej dawki leku (dnia 1.), które w opinii lekarza badającego mogłyby silnie wskazywać na SMA;</li> <li>wykrycie nieleczonej bądź nieodpowiednio leczonej infekcji, wymagającej ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego lub przeciwbakteryjnego w czasie wizyt przesiewowych;</li> <li>w wywiadzie choroby mózgu lub rdzenia kręgowego mogące zakłócać przeprowadzenie procedury punkcji lędźwiowej lub cyrkulację płynu mózgowo-rdzeniowego;</li> <li>zaimplantowany cewnik do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego, bądź założony cewnik do centralnego układu nerwowego;</li> </ul>	<p>ruchowego wg. skali WHO;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, względem wartości początkowych;</li> <li>- ocena parametrów związanych ze wzrostem; zmiana CMAP względem wartości początkowych;</li> <li>immunogenność;</li> <li>profil bezpieczeństwa;</li> <li>farmakokinetyka;</li> <li>stężenie białka SMN.</li> </ul>
<p><b>CS3A</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u>  Ionis Pharmaceuticals, Inc i Biogen</p> <p>Referencje  Finkel 2016  Finkel 2014  Finkel 2014a  Finkel 2016a  Finkel 2016b  NCT0183965000621-12  Bishop 2018</p>	<p>Wieloośrodkowe, otwarte, prospektywne, dwuramiennie badanie fazy 2.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> planowany 45 miesięcy; w momencie przeprowadzenia częściowej analizy w grupie pacjentów otrzymujących nusinersen w dawce 6-12 mg okres obserwacji wynosił 9-32 miesięcy (4-9 dawek nusinersenu), a w grupie przyjmującej nusinersen w dawce 12 mg 2-27 miesięcy (2-8 dawek nusinersenu).</p> <p><u>Interwencje:</u>  <b>Grupa badana A:</b> usinersen w dawce 6 mg, podawany dnia 1, 15 i 85, a następnie nusinersen w dawce 12 mg dnia 253 i co 4 miesiące.  <b>Grupa badana B:</b> nusinersen w dawce 12 mg, podawany dnia 1, 15, 85, 253, a następnie co 4 miesiące.</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności dodatkowo zestawiono z serią pacjentów z naturalnym przebiegiem SMA.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u>  <b>Grupa badana A:</b> 4  <b>Grupa badana B:</b> 16</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci (niemowlęta) obu płci, w wieku od 3 tygodni do 7 miesięcy, u których objawy SMA ujawniły się pomiędzy 3 tygodniem a 6 miesiącem życia;</li> <li>homozygotyczna delecja lub mutacja genu <i>SNM1</i>;</li> <li>masa ciała &gt;5 percentyla;</li> <li>wiek ciążowy 35-42 tygodni, waga w momencie urodzenia <math>\geq 2</math> kg;</li> <li>w okresie uczestnictwa w badaniu zamieszkanie w odległości do ok. 9 godzin jazdy od ośrodka uczestniczącego w badaniu;</li> <li>odpowiednie odżywienie i nawodnienie w ocenie lekarza badającego;</li> <li>pacjenci, w przypadku których opieka medyczna jest zgodna ze standardami opieki w SMA;</li> <li>uczestnicy będący w stanie dopełnić wszystkich procedur w trakcie udziału w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipoksemia (pulsoksymetria &lt;96% po obudzeniu lub w czasie snu, bez wspomaganie oddychania, w powietrzu w pomieszczeniu);</li> <li>aktywna infekcja w czasie wizyty kwalifikacyjnej;</li> <li>w wywiadzie choroby mózgu lub rdzenia kręgowego, inne niż SMA;</li> <li>zaimplantowany cewnik do płynu mózgowo-rdzeniowego;</li> <li>klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub stan zdrowia, który mógłby wpłynąć na parametry oceniane w badaniu;</li> <li>stosowanie badanego leku w ciągu 3 miesięcy poprzedzających rekrutację do</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kamienie milowe rozwoju ruchowego wg. sekcji 2, skali HINE;</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena funkcji motorycznych przeprowadzona za pomocą testu CHOP-INTEND;</li> <li>wynik testu CMAP dla nerwu łokciowego i strzałkowego, względem wartości początkowych;</li> <li>czas do zgonu bądź konieczności zastosowania stałej wentylacji (tracheotomia lub wentylacja <math>\geq 16</math> godz./dobę, trwająca nieprzerwanie przez co najmniej 2 tygodnie, w przypadku braku ostrego, odwracalnego stanu chorobowego);</li> <li>profil bezpieczeństwa;</li> <li>farmakokinetyka.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CS2</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> I Ionis Pharmaceuticals Inc., a od sierpnia 2016 – Biogen</p> <p><u>Referencje</u> NCT01703988 Swoboda 2014 Darras 2014 Chiriboga 2014 000327-27 Chiriboga 2017 FDA 2016</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne, badanie otwarte, fazy 1/2, czteroramienne</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 253 dni</p> <p><u>Interwencje:</u> <b>Grupa badana I:</b> nusinersen 3 mg (N=8); <b>Grupa badana II:</b> nusinersen 6 mg (N=8); <b>Grupa badana III:</b> nusinersen 9 mg (N=9); <b>Grupa badana IV:</b> nusinersen 12 mg (N=9). Nusinersen 12 mg podawany dooponowo dnia 1, 29 i 85*.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> <b>Grupa badana I:</b> 8; <b>Grupa badana II:</b> 8; <b>Grupa badana III:</b> 9; <b>Grupa badana IV:</b> 9.</p>	<p>badania.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci obu płci, w wieku od 2 do 15 lat, z klinicznymi objawami SMA</li> <li>genetycznie potwierdzone 5qSMA (homozygotyczna delecja lub mutacja);</li> <li>zdolność do dopełnienia wszystkich procedur, pomiarów i wizyt w trakcie udziału w badaniu; w ocenie lekarza badającego odpowiednie wsparcie psychospołeczne rodzica/pacjenta;</li> <li>przewidywana długość życia pacjenta &gt;2 lat w momencie kwalifikacji do badania;</li> <li>spełnienie instytucjonalnych kryteriów dotyczących wieku wymaganego do anestezji/sedacji, w przypadku, gdy są planowane podczas procedury podania leku.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niewydolność oddechowa, określana jako medyczna konieczność stosowania inwazyjnej lub nieinwazyjnej wentylacji przez 24 godz.;</li> <li>uzasadniona medycznie konieczność stosowania zgłębnika gastrostomijnego do odżywiania, którym podawana jest większość pokarmów w ocenie lekarza badającego;</li> <li>wcześniejsza operacja skoliozy, która mogłaby zakłócać przeprowadzenie punkcji lędźwiowej;</li> <li>hospitalizacja z operacją (np. skoliozy) lub z powodu zdarzenia związanego z płucami, mająca miejsce w czasie 2 miesięcy od wizyt skrininowych lub planowana w czasie uczestnictwa w badaniu;</li> <li>wykrycie nieleczzonej bądź nieodpowiednio leczonej infekcji, wymagającej ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego lub przeciwbakteryjnego w czasie wizyt przesiewowych;</li> <li>w wywiadzie choroby mózgu lub rdzenia kręgowego mogące zakłócać przeprowadzenie procedury punkcji lędźwiowej lub cyrkulację płynu mózgowo-rdzeniowego;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych;</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyniku CMAP i MUNE względem wartości początkowych;</li> <li>ocena siły mięśniowej przy zastosowaniu ręcznego dynamometru względem wartości początkowych;</li> <li>wynik testu 6-minutowego marszu (ang. <i>6 Minute Walk Test</i>; 6MWT) względem wartości początkowych;</li> <li>wynik testu ULM względem wartości początkowych;</li> <li>jakość życia pacjentów i opiekunów;</li> <li>profil bezpieczeństwa farmakokinetyka.</li> </ul>
<p><b>CS12</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> I Ionis Pharmaceuticals Inc., a od sierpnia 2016 – Biogen</p> <p><u>Referencje</u> NCT02052791 Chiriboga 2017 FDA 2016</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne, badanie otwarte, fazy 1, jednoramienne</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 lata (715 dni).</p> <p><u>Interwencje:</u> <b>Grupa badana:</b> nusinersen w dawce 12 mg, podawany co 6 miesięcy (łącznie 4 dawki).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> <b>Grupa badana:</b> 47</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kliniczne objawy SMA;</li> <li>przyjęcie wszystkich dawek nusinersenu oraz ukończenie wszystkich zaplanowanych wizyt w badaniu o akronimie CS2 lub CS10, z akceptowanym profilem bezpieczeństwa w ocenie lekarza badającego;</li> <li>zdolność do dopełnienia wszystkich procedur, pomiarów i wizyt w trakcie udziału w badaniu; w ocenie lekarza badającego odpowiednie wsparcie psychospołeczne rodzica/pacjenta;</li> <li>przewidywana długość życia pacjenta &gt;2 lat w momencie kwalifikacji do badania;</li> <li>spełnienie instytucjonalnych kryteriów dotyczących wieku wymaganego do anestezji/sedacji, w przypadku, gdy są planowane podczas procedury podania leku.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych;</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana przebytego dystansu w teście 6MWT względem wartości początkowych;</li> <li>zmiana oceny funkcji kończyn górnych w teście ULM względem wartości początkowych;</li> <li>profil bezpieczeństwa;</li> <li>farmakokinetyka.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pojawienie się nowego bądź pogorszenie istniejącego schorzenia/stanu zdrowia, które w opinii lekarza oceniającego mogłoby dyskwalifikować pacjenta z udziału w badaniu bądź wpływać niekorzystnie na udział lub ukończenie badania;</li> <li>• dawkowanie w badaniu o akronimie CS2 lub CS10 w ciągu 180 dni (6 miesięcy) fazy przesiewowej lub dłużej niż 396 dni (13 miesięcy) od fazy przesiewowej badania;</li> <li>• hospitalizacja z operacją (np. skoliozy) lub z powodu zdarzenia płucnego, mająca miejsce w czasie 2 miesięcy wizyt skrininowych lub planowana w czasie uczestnictwa w badaniu;</li> <li>• wykrycie nieleczzonej bądź nieodpowiednio leczonej infekcji, wymagającej ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego lub przeciwbakteryjnego;</li> </ul>	
<p><b>Weaver 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Badanie retrospektywne, opisowe, jednośrodkowe</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> maj 2017-wrzesień 2017 (brak precyzyjnych danych)</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <p><b>Grupa badana:</b> nusinersen w dawce 12 mg, podawany dooportunowo dnia 1, 15, 30, 60 a następnie co 4 miesiące.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p><b>Grupa badana:</b> 4</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 4 punkty</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z diagnozą SMA typu II, z rozległym oprzyrządowaniem chirurgicznym w kręgosłupie, które potencjalnie wykluczają możliwość przeprowadzenia punkcji lędźwiowej standardowymi technikami;</li> <li>• terapia nusinersenem w ośrodku uczestniczącym w badaniu;</li> <li>• dostęp boczno-tylny do co najmniej jednego trzonu kręgowego.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo podawania nusinersenu drogą transforaminalnej punkcji lędźwiowej przy zastosowaniu tomografii komputerowej wiązką stożkową (ang. Cone beam computed tomography);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Pechmann 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Jednośrodkowe prospektywne, opisowe badanie jednoramienne</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> około 180 dni (brak precyzyjnych danych)</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <p><b>Grupa badana:</b> nusinersen w dawce 12 mg, podawany dooportunowo dnia 1, 15, 30, 60 i 180</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p><b>Grupa badana:</b> 20</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• genetycznie potwierdzona diagnoza 5q SMA;</li> <li>• ujawnienie objawów podmiotowych i przedmiotowych SMA &lt;6 miesiąca życia;</li> <li>• pacjenci będący pod odpowiednią opieką medyczną zgonie ze Standardami Opieki w SMA z 2007 roku.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktualne uczestnictwo, wcześniejsze uczestnictwo w badaniach z zastosowaniem nusinersenu; wcześniejsza ekspozycja na nusinersen;</li> <li>• choroby mózgu lub rdzenia kręgowego mogące zakłócać przeprowadzenie procedury punkcji lędźwiowej lub cyrkulację płynu mózgowo-rdzeniowego;</li> <li>• zaimplantowany cewnik do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego, bądź założony cewnik do centralnego układu nerwowego;</li> <li>• leczenie innym badanym lekiem na SMA lub przejście terapii genowej z powodu SMA w ciągu wcześniejszych 6 miesięcy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• profil bezpieczeństwa procedury dooportunowego podania nusinersenu;</li> <li>• zmiana wyniku w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych.</li> </ul>
<p><b>Messina 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Badanie wielośrodkowe, prospektywne, obejmujące pacjentów zakwalifikowanych we Włoszech do programu rozszerzonego dostępu (EAP) do nusinersenu</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak danych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z SMA typu I.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne typy SMA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• profil bezpieczeństwa;</li> <li>• profil bezpieczeństwa dooportunowego podania nusinersenu</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Interwencje:</u>  <b>Grupa badana:</b> nusinersen podawany dnia 1, 15, 30; brak danych dot. dni podania dawek podtrzymujących.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u>  <b>Grupa badana:</b> 20; przy czym 107 pacjentów finalnie otrzymało badany lek</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 3 punkty</p>		

\*w opisie badania uwzględniono jedynie grupę otrzymującą nusinersen w zarejestrowanej dawce 12 mg

Szczegółowy opis badań pierwotnych włączonych do analizy głównej znajduje się w rozdziale 14.3. „Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. critical appraisal) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach” AKL wnioskodawcy. Przeglądy systematyczne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 14.3. „Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych” AKL wnioskodawcy (aktualizacja styczeń 2018).

#### Definicje populacji w badaniu ENDEAR [źródło: AK wnioskodawcy]

Populacja mITT - wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (N=80)/leczenie pozorowane (N=41); średni czas leczenia w grupie badanej: 265 dni, w grupie kontrolnej: 226,2 dni.

Interim Efficacy Set - subpopulacja pacjentów mITT, która miała możliwość przejścia oceny na wizycie 183 dnia obserwacji. Populacja Interim Efficacy Set obejmowała wszystkich chorych, którzy przeszli wizytę w 183, 302 lub 394 dniu obserwacji i dla których okres czasu pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki a zakończeniem zbierania danych na potrzeby częściowej analizy wyników wynosił co najmniej 190 dni (183 dni+7 dni). Pacjentów, którzy zmarli lub zostali utraceni z badania włączano do analizy, pod warunkiem, że okres czasu pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki a zakończeniem zbierania danych na potrzeby częściowej analizy wyników wynosił co najmniej 176 dni (183 dni-7 dni). W momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników skuteczności, 15 czerwca 2016 roku, populacja Interim Efficacy Set obejmowała 51 pacjentów w grupie badanej i 27 w grupie kontrolnej; brak danych dotyczących średniego czasu obserwacji.

Efficacy Set - wszyscy chorzy, którzy przeszli wizytę 183, 302 lub 394 dnia obserwacji i dla których okres czasu pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki a zakończeniem zbierania danych na potrzeby końcowej analizy wyników wynosił co najmniej 190 dni (183 dni+7 dni). Pacjentów, którzy zmarli lub zostali utraceni z badania włączano do analizy, pod warunkiem, że okres czasu pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki a zakończeniem zbierania danych na potrzeby końcowej analizy wyników wynosił co najmniej 176 dni (183 dni-7 dni). Średni czas obserwacji dla chorych uwzględnionych w końcowej analizie wyników skuteczności wynosił 277,5 dni w grupie otrzymującej nusinersen (N=73) i 236,5 dni w grupie kontrolnej (N=37). W porównaniu z Interim Efficacy Set, w Efficacy Set większa liczba pacjentów ukończyła pełne, zaplanowane leczenie nusinersenem.

#### Definicje populacji w badaniu CHERISH [źródło: AK wnioskodawcy]

Populacja mITT – wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (N=84)/pozorowanego leczenia (N=42).

Efficacy Set - subpopulacja pacjentów mITT, która miała możliwość przejścia oceny na wizycie 456 dnia (15 miesiąca) obserwacji (grupa otrzymująca nusinersen N=66; leczenie pozorowane N=34).

Interim Efficacy Set - subpopulacja pacjentów mITT, która miała możliwość przejścia oceny na wizycie 456 dnia (15 miesiąca) obserwacji (grupa otrzymująca nusinersen N=35; leczenie pozorowane N=19). Populacja ang. *Interim Efficacy Set* obejmowała wszystkich chorych, którzy przeszli wizytę 456 dnia obserwacji i dla których okres czasu pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki a zakończeniem zbierania danych na potrzeby częściowej analizy wyników wynosił co najmniej 463 dni (456 dni+7 dni). Dodatkowo analizowano wyniki w populacji chorych, uwzględnionych w częściowej analizie wyników skuteczności (ang. *Interim Efficacy Set*), którzy mieli możliwość przejścia oceny w 6, 9 i 12 miesiącu obserwacji. Średni czas udziału w badaniu CHERISH wynosił 453,5 dni i wszyscy pacjenci otrzymali 4 zaplanowane dawki nusinersenu lub procedury

naśladowującej podanie nusinersenu. W populacji Interim Efficacy Set w ramach częściowej analizy przeprowadzono ocenę osiągnięcia kamieni milowych rozwoju ruchowego oraz dodatkową analizę wyników dla pozostałych punktów końcowych.

**Definicje populacji w badaniu NURTURE [źródło: AK wnioskodawcy]**

Populacja mITT - wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę nusinersenu (mITT; N=20).

Efficacy Set - 18/20 pacjentów, dla których dostępne były dane z wizyty 64 dnia obserwacji: 16 pacjentów ukończyło 183 dzień obserwacji, 11 pacjentów – 302 dzień obserwacji, 9 pacjentów – 365 dzień obserwacji a 5 chorych – 421 dzień obserwacji.

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

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego wg zaleceń Cochrane badań RCT (ENDEAR i CHERISH) włączonych do analizy, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT włączonych do analizy, wraz z komentarzami wnioskodawcy.

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	ENDEAR		CHERISH*	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)</b>				
<b>Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)</b>	Komentarz wnioskodawcy: <i>Pacjentów przydzielono do grup losowo, w stosunku 2:1. Zastosowano randomizację blokową, ze stratyfikacją ze względu na czas trwania choroby (≤12 tygodni i &gt;12 tygodni).</i>	Niskie	Komentarz wnioskodawcy: <i>Pacjentów przydzielono do grup losowo, w stosunku 2:1. Zastosowano randomizację blokową, ze stratyfikacją ze względu na wiek w momencie włączenia do udziału w badaniu (poniżej 6 lat i ≥6 lat).</i>	Niskie
<b>Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)</b>	Komentarz wnioskodawcy: <i>Cytat: „do randomizacji zastosowano interaktywny system głosowy (IVRS)...”. „Randomizację przeprowadzono globalnie, za wyjątkiem osobnej listy randomizacyjnej zastosowanej w Japonii. W pozostałych ośrodkach nie stosowano żadnych oddzielnych list randomizacyjnych.” Komentarz: <i>Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji; oddzielna lista randomizacyjna w jednym z ośrodków budzi wątpliwości.</i></i>	Niejasne	Komentarz wnioskodawcy: <i>Cytat: „do randomizacji zastosowano interaktywny system głosowy (IVRS)...”. „Randomizację przeprowadzono globalnie, za wyjątkiem osobnej listy randomizacyjnej zastosowanej w Japonii. W pozostałych ośrodkach nie stosowano żadnych oddzielnych list randomizacyjnych.” Komentarz: <i>Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.; oddzielna lista randomizacyjna w jednym z ośrodków budzi wątpliwości.</i></i>	Niejasne
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)</b>				
<b>Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)</b>	Komentarz wnioskodawcy: <i>Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepienie zastosowano w przypadku pacjentów (specjalny pokój, w którym podawano lek lub przeprowadzano fikcyjną procedurę podania leku – wyznaczone osoby wykonujące procedurę punkcji lędźwiowej niezaślepienie, w pokoju nie mógł przebywać inny personel zaangażowany w udział w badaniu oraz rodzice/opiekunowie), lekarzy oceniających oraz osób analizujących próbki.</i>	Niskie	Komentarz wnioskodawcy: <i>Badanie podwójnie zaślepienie; zaślepienie zastosowano w przypadku pacjentów (specjalny pokój, w którym podawano lek lub przeprowadzano fikcyjną procedurę podania leku – wyznaczone osoby wykonujące procedurę punkcji lędźwiowej niezaślepienie, w pokoju nie mógł przebywać inny personel zaangażowany w udział w badaniu oraz rodzice/opiekunowie), lekarzy oceniających, osób analizujących próbki np. krwi, moczu pobrane w trakcie badania.</i>	Niskie

<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>				
<b>Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)</b>	Komentarz wnioskodawcy: <i>Zaślepienie lekarzy oceniających wyniki skuteczności, głównego personelu medycznego, osób analizujących próbki np. krwi, moczu pobrane w trakcie badania.</i>	Niskie	Komentarz wnioskodawcy: <i>Zaślepienie lekarzy oceniających, głównego personelu medycznego, osób analizujących próbki np. krwi, moczu pobrane w trakcie badania. Jedynie Komitet Oceniający Bezpieczeństwo (Data Safety Monitoring Board) – niezaślepiony.</i>	Niskie
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>				
<b>Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)</b>	Komentarz wnioskodawcy: <i>Przedstawiono liczbę osób, które nie ukończyły badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych w każdej z grup, w porównaniu do populacji poddanej randomizacji oraz powody utraty/wykluczenia z badania. Zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej nie utracono żadnego pacjenta z okresu obserwacji.</i>	Niskie	Komentarz wnioskodawcy: <i>Zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej nie utracono żadnego pacjenta z okresu obserwacji.</i>	Niskie
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>				
<b>Wybiórcze raportowanie</b>	Komentarz wnioskodawcy: <i>Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych; analiza statystyczna wyników przeprowadzona w momencie wcześniejszego zakończenia badania.</i>	Niejasne	Komentarz wnioskodawcy: <i>Niekompletne wyniki dotyczące jakości życia pacjentów, wyniki dla pozostałych punktów końcowych raportowano, ale nie przeprowadzono analizy statystycznej, z uwagi na wcześniejsze zakończenia badania</i>	Niejasne

\*Ocena wiarygodności przeprowadzono w oparciu o źródło CHERISH 2017, zawierający częściową analizę wyników oraz metodologię badania.

W przypadku badań nierandomizowanych CS3A, CS2 i CS1 wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności w skali NOS, szczegóły tej oceny zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy w skali NOS na podstawie AK wnioskodawcy**

		<b>Pytanie</b>		
<b>Referencja</b>		<b>Badanie CS3A</b>	<b>Badanie CS2</b>	
<b>Wybór badania</b>	<b>W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji</b>	Pacjenci w wieku 2-14 lat z SMA typu II lub III.	Pacjenci z SMA, którego objawy ujawniły się >6 miesięcy życia (SMA typu II i III)	
	<b>Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji</b>			
	<b>Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.</b>			
	<b>Brak charakterystyki grupy eksponowanej</b>			

		Pytanie		
Referencja		Badanie CS3A	Badanie CS2	
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozowana	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji		
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
		Raportowanie przez samego chorego		
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*
		Nie		
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	Wiek (2-14 lat) i typ SMA (II lub III)	SMA, którego objawy ujawniły się >6 miesięcy życia (SMA typu II i III)
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
		Brak opisu		*
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*
		Nie		
	Adekwatność okresu	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została	*	

		Pytanie		
Referencja		Badanie CS3A		Badanie CS2
obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	utracona z okresu obserwacji			
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych			
	Brak informacji			*

\*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta- analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

W zakresie badań jednoramiennych NURTURE, CS12 i CS10 wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności zgodnie z kryteriami NICE, szczegóły tej oceny zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 13. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych włączonych do analizy zgodnie z kryteriami NICE, na podstawie AK wnioskodawcy.**

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	
	NURTURE	CS12
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	Brak danych (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	Brak danych (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	Brak danych (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)	Brak danych (0 punktów)
<b>Ocena</b>	<b>7 punktów</b>	<b>4 punkty</b>

Wynik oceny wiarygodności pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w charakterystyce poszczególnych badań w Rozdz. 4.1.3.1 niniejszej AWA.

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

„Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Badania o najwyższej wiarygodności uwzględnione w ocenie skuteczności i profilu bezpieczeństwa:

- randomizowane badania ENDEAR (CS3B) i CHERISH (CS4) zostały zakończone wcześniej niż planowano – nie wszyscy pacjenci otrzymali pełne leczenie - należy jednak uwzględnić fakt, że przyczyną wcześniejszej terminacji były pozytywne wyniki z zakresu skuteczności, w momencie częściowej analizy danych z obu badań; kontynuowanie tych badań było niewskazane ze względów etycznych;
- bazując na wieku wystąpienia pierwszych objawów SMA, osiągniętych etapach rozwoju ruchowego oraz liczbie kopii genu SMN2, większość pacjentów uczestniczących w badaniach ENDEAR (CS3B) i CHERISH (CS4) stanowili odpowiednio chorzy z SMA typu I i II;
- brak publikacji pełnotekstowych dotyczących wyników badań ENDEAR (CS3B) i CHERISH (CS4); końcowe wyniki badanie CHERISH przedstawione jedynie w postaci materiałów konferencyjnych;
- pacjenci zrandomizowani w badaniu ENDEAR (CS3B) do grupy badanej i kontrolnej byli generalnie dobrze zbalansowani pod względem cech demograficznych, natomiast większa liczba pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej nusinersen miała bardziej nasilone objawy SMA, aniżeli pacjenci w grupie kontrolnej z uwagi na to, że badanie było prowadzone w grupie niemowląt niemożliwa była ocena części punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa raportowanych werbalnie;
- w badaniach oceniano złożone punkty końcowe, które uważane są za mniej wiarygodne niż pojedyncze punkty końcowe np. pozytywna odpowiedź w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg sekcji 2 w skali HINE, czy odsetek pacjentów, którzy zmarli lub wymagali konieczności stosowania stałej wentylacji (należy mieć na uwadze, że przypadku pacjentów z SMA typu I z naturalnym przebiegiem choroby, zgon następuje zazwyczaj do 2. roku życia – w momencie wprowadzenia stałej wentylacji czas przeżycia sztucznie się wydłuża, stąd stosowanie tego złożonego punktu końcowego jest zasadne i pozwala w dobry sposób odzwierciedlić postęp choroby);
- w badaniu CHERISH (CS4) brakujące dane dla pacjentów były uzupełniane metodą wielokrotnej imputacji (zastąpieniu brakujących danych, np. danymi z ostatniej odnotowanej wizyty); odstępstwa pomiędzy poszczególnymi dawkami nusinersenu różniły się od zalecanych w ChPL – były dłuższe, co mogło nieznacznie obniżyć skuteczność analizowanej interwencji.

Badania o niższej wiarygodności:

- NURTURE (SM201, CS5) – badanie o niższej wiarygodności; jednoramienne, bez grupy kontrolnej; dostępne wyniki częściowej analizy danych z badania przedstawione dla mniejszej liczby pacjentów (N=20), niż zakładano zrekrutować (N=25); brak publikacji pełnotekstowej; z uwagi na to, że badanie było prowadzone z grupie niemowląt, niemożliwa była ocena części punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa raportowanych werbalnie;
- CS3A – badanie o niższej wiarygodności, wieloramienne, nierandomizowane, niezaślepienie, bez grupy kontrolnej; z uwagi na to, że badanie było prowadzone w grupie niemowląt niemożliwa była ocena części punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa raportowanych werbalnie;
- CS2 – badanie o niższej wiarygodności, wieloramienne, nierandomizowane, niezaślepienie, bez grupy kontrolnej, opisane w oparciu o dane z rejestru badań klinicznych, ang. data on file oraz materiały konferencyjne;
- CS12 - badanie o niższej wiarygodności; jednoramienne, bez grupy kontrolnej; opisane w oparciu o dane z rejestru badań klinicznych, ang. data on file oraz materiały konferencyjne;
- niewielka liczebność pacjentów w badaniach NURTURE (SM201, CS5), CS3A, CS2, i CS12 - należy jednak uwzględnić fakt, że rdzeniowy zanik mięśni należy do chorób ultrazadkowych, a więc liczba chorych, którzy mogą brać udział w badaniach klinicznych jest ograniczona.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Głównym ograniczeniem próby klinicznej ENDEAR jest wcześniejsze zakończenie badania, co skutkowało utratą danych i krótszym okresem na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa nusinersenu. Konsekwencją wcześniejszej terminacji może być brak mocy statystycznej niezbędnej do wychwycenia



różnic w drugorzędowych punktach końcowych i w analizach podgrup. Zastosowanie populacji non-ITT (*non-intention-to-treat*) w analizie głównej, brak właściwej kontroli wielokrotnych testów statystycznych oraz możliwość nieumyślnego odśledzenia badacza stanowią dodatkowe ograniczenia, które mogły mieć wpływ na jakość okresowych danych (CADTH 2018);

- Do badania ENDEAR kwalifikowani byli jedynie pacjenci z liczbą kopii SMN2 równą 2 (99% pacjentów włączonych do badania miało 2 kopie SMN2). W przypadku badania CHERISH 88% pacjentów miało 3 kopie SMN2 a 8% 2 kopie SMN2, zatem tylko ok. 4% pacjentów miało inną niż 2 lub 3 liczbę kopii genu SMN2. Wnioskowane wskazanie nie ogranicza możliwości leczenia pacjentów w zależności od liczby kopii SMN2, zatem dla części wnioskowanej populacji brak jest danych klinicznych;
- W badaniu NURTURE odnotowano duży spadek liczby obserwowanych pacjentów w czasie (dla 18/20 pacjentów dostępne były dane z wizyty 64 dnia obserwacji, 16 pacjentów ukończyło 183 dzień obserwacji, 11 pacjentów – 302 dzień obserwacji, 9 pacjentów – 365 dzień obserwacji a 5 chorych – 421 dzień obserwacji).

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

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Syntezę wyników wnioskodawca przeprowadził z wykorzystaniem następujących parametrów: RB, NNT, NNH, RR, MD. Przy braku wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego w jednej grupie terapeutycznej, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (OR) obliczanego metodą Peto. Wyniki dla zmiennych typu *time to event* przedstawiano za pomocą parametru HR. Wyniki, o ile było to możliwe, przedstawiono z 95% przedziałami ufności [95% CI], za istotne statystycznie uznano przy poziomie  $p < 0,05$  (wartość  $p$  dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ). W przypadku braku możliwości obliczenia jednej lub więcej wartości, odpowiednie wartości były identyfikowane w artykułach referencyjnych. Analizę wyników badań uwzględnionych w analizie klinicznej przeprowadzono w grupie ITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku) i/lub subpopulacji mITT (kohorta Efficacy Set – różnie definiowana w zależności od badania).

#### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „brak badań randomizowanych porównujących bezpośrednio nusinersen w populacji pacjentów z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów;
- nie odnaleziono żadnych prób klinicznych dotyczących ocenianej interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwoliłyby na wzmocnienie wnioskowania; należy jednak uwzględnić fakt, że rdzeniowy zanik mięśni należy do chorób ultraradkich, a więc liczba pacjentów, którzy mogą brać udział w badaniach klinicznych jest ograniczona; ponadto brak danych z zakresu efektywności praktycznej może wynikać z faktu, że nusinersen został niedawno zarejestrowany zarówno w Stanach Zjednoczonych (grudzień 2016) jak i Unii Europejskiej (maj 2017);

#### Komentarz Agencji:

W dniu 06.02.2018 r. Agencja otrzymała od przedstawiciela fundacji SMA dodatkowe materiały zawierające niepublikowane opracowania (postery naukowe) zaprezentowane na Międzynarodowym Kongresie SMA (Kraków, 25-27.01.2018 r.), w tym dane z badań nad skutecznością praktyczną nusinersenu w leczeniu SMA. Ze względu kończący się termin realizacji prac nad niniejszym dokumentem oraz charakter otrzymanych źródeł informacji, Agencja nie przedstawiła wyników i wniosków z tych badań w AWA. Otrzymane materiały zostaną przedstawione członkom Rady Przejrzystości.

- brak badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z SMA typu 0 i SMA typu IV.”

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak badań raportujących długookresową skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii;
- stosunkowo niska liczebność pacjentów uwzględnionych w badaniach efektywności klinicznej, należy mieć jednak na uwadze ultraradki charakter ocenianej jednostki chorobowej;

- potencjalnym ograniczeniem skal oceny czynnościowej (np. RULM) jest to, że na wyniki może wpływać dojrzewanie rozwojowe dzieci, które uzyskują lub odzyskują zdolności po adaptacji do ich ograniczeń wytrzymałościowych (CADTH 2018);
- ograniczeniem wykorzystanych w badaniach skal oceny funkcji motorycznych (sekcja 2 HINE i CHOP INTEND) jest ich rzadkie stosowanie w praktyce klinicznej (CADTH 2018)
- leczenie nusinersenem zastosowane w badaniach klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego leku w SMA typu II i III opiera się na innym niż wnioskowane, tj. zgodnym z ChPL, schemacie dawkowania. 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 wyjaśniona w czasie procesu rejestracyjnego prowadzonego przez Europejską Agencję Leków (EMA);
- istotna niepewność wnioskowania w zakresie pacjentów z wczesną postacią SMA, u których stwierdzono by 3 kopie genu SMN2 (taka populacja nie była objęta badaniem ENDEAR), o czym wspomniano w raporcie CADTH 2018.
- brak jest długoterminowych danych na temat bezpieczeństwa nusinersenu, co wydaje się istotnym ograniczeniem w świetle dożywotniego charakteru wnioskowanego wskazania.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Definicje populacji ocenianych w badaniach ENDEAR, CHERISH i NURTURE zamieszczono w Rozdz. 4.1.3. niniejszego opracowania. Charakterystyka skal i kwestionariuszy wykorzystanych do oceny punktów końcowych w powyższych badaniach znajduje się w załączniku do niniejszej AWA (Rozdz. 15.1)

#### SMA typu I (objawy choroby w wieku ≤6 miesiąca życia)

Efektywność kliniczną nusinersenu w SMA typu I oceniano w dwóch badaniach: ENDEAR (badanie RCT porównujące nusinersen z pozorowanym leczeniem) i CS3A (badanie nierandomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo technologii wnioskowanej w zależności od schematu dawkowania). W niniejszej analizie przedstawiono wyniki tylko dla randomizowanego badania ENDEAR, zaś rezultaty nierandomizowanej próby klinicznej CS3A zostały zaprezentowane w Rozdz. 14.5 AK wnioskodawcy.

Ze względu na pozytywne wyniki częściowej analizy skuteczności w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. odsetka pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym wg. sekcji 2, w skali do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (HINE), z powodów etycznych badanie ENDEAR zostało zakończone wcześniej niż to pierwotnie planowano.

Głównym źródłem danych dla badania ENDEAR są opracowania nieopublikowane w formie pełnotekstowych artykułów naukowych (Raport z Badania Klinicznego ENDEAR (dane wnioskodawcy), materiały konferencyjne oraz dane z rejestrów badań klinicznych), co stanowi ograniczenie analizy.

**Tabela 14 . Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów z SMA, którzy spełnili kryteria pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE. Dane dla populacji Interim Efficacy Set z 15 czerwca 2016 roku [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=51	Grupa kontrolna Leczenie porozowane N=27	% różnica [95% CI]^/ Peto OR [95% CI]^*	Wartość p	NNT [95% CI]^*
Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE n (%) [główny punkt końcowy]^b	21 (41%)	0 (0%)	41% [18,16%; 61,20%]^ Peto OR=7,89 [2,78; 22,44]^*	<0,0001 <sup>3A</sup> <0,05*	3 [2; 4]

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; \*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; HINE – skala do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (ang. Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination); a) Wartość obliczona dokładnym testem Fishera; b) Odpowiedź w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE definiowano jako: ≥2-punktowy wzrost oceny (lub maksymalna punktacja) w zdolności do kopania (dotykanie palców u stóp) lub ≥1-punktowy wzrost w ocenie trzymania głowy, przekręcaniu się, siedzeniu, raczkowaniu, staniu lub chodzeniu ORAZ spośród 7 kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego (za wyjątkiem rozmyślnego chwytania) w większej liczbie ocenianych kategorii poprawa niż pogorszenie, względem wartości początkowych. \*W przypadku zdolności do kopania, pogorszenie definiowano jako ≥2-punktowe obniżenie oceny (lub najniższa możliwa punktacja); natomiast dla pozostałych 6 kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego pogorszenie klasyfikowano jako ≥1-punktowe obniżenie oceny, względem wartości początkowych

W momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników badania (czerwiec 2016 r., populacja *Interim Efficacy Set*) odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE, był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów stosujących nusinersen w dawce 12 mg niż w grupie kontrolnej (porozowane leczenie).

**Tabela 15 Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE. Dane dla Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=73	Grupa kontrolna Leczenie porozowane N=37	% różnica [95% CI]^/ RB/Peto OR [95% CI]^*	Wartość p*	NNT [95% CI]^*	
<b>Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE<sup>b</sup> n (%)</b> [główny punkt końcowy]	37 (51%)	0 (0%)	<b>50,68%</b> [31,81%; 66,48%] <sup>^</sup> <b>Peto OR=9,49</b> [4,12; 21,83] <sup>*</sup>	<b>&lt;0,0001<sup>a</sup></b> <b>&lt;0,05</b>	<b>2 [2; 3]</b>	
<b>Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa w poszczególnych kamieniach milowych rozwoju ruchowego względem wartości początkowych wg. sekcji 2 skali HINE<sup>c</sup> n (%)</b>	<b>Kopanie: ≥2 punktowa poprawa</b>	12 (16%)	0 (0%)	<b>Peto OR=5,34</b> [1,51; 18,90] <sup>*</sup>	<b>&lt;0,05</b>	<b>7 [4; 16]</b>
	<b>Trzymanie głowy: ≥1 punktowa poprawa</b>	33 (45%)	0 (0%)	<b>Peto OR=8,44</b> [3,57; 19,93]	<b>&lt;0,05</b>	<b>3 [2; 3]</b>
	<b>Przekręcanie się: ≥1 punktowa poprawa</b>	25 (34%)	1 (3%)	<b>RB=12,67</b> [2,40; 72,85]	<b>&lt;0,05</b>	<b>4 [3; 6]</b>
	<b>Siedzenie: ≥1 punktowa poprawa</b>	21 (29%)	0 (0%)	<b>Peto OR=6,33</b> [2,32; 17,24] <sup>*</sup>	<b>&lt;0,05</b>	<b>4 [3; 6]</b>
	<b>Raczkowanie: ≥1 punktowa poprawa</b>	8 (11%)	0 (0%)	<b>Peto OR=5,00</b> [1,10; 22,79] <sup>*</sup>	<b>&lt;0,05</b>	<b>10 [5; 89]</b>
	<b>Stanie: ≥1 punktowa poprawa</b>	7 (10%)	0 (0%)	<b>Peto OR=4,93</b> [0,98; 24,72] <sup>*</sup>	<b>&gt;0,05</b>	-
	<b>Chodzenie: ≥1 punktowa poprawa</b>	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

<sup>^</sup> Wyniki podane w publikacji referencyjnej; <sup>\*</sup> Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; HINE – skala do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (ang. Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination); a) Wartość obliczona dokładnym testem Fishera; b) Odpowiedź w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE, definiowano jako: ≥2-punktowy wzrost oceny (lub maksymalna punktacja) w zdolności do kopania (dotykanie palców u stóp) lub ≥1-punktowy wzrost w ocenie trzymania głowy, przekręcaniu się, siedzeniu, raczkowaniu, staniu lub chodzeniu ORAZ spośród 7 kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego (za wyjątkiem rozmyślnego chwytania) w większej liczbie ocenianych kategorii poprawa niż pogorszenie, względem wartości początkowych. <sup>\*</sup>W przypadku zdolności do kopania, pogorszenie definiowano jako ≥2-punktowe obniżenie oceny (lub najniższa możliwa punktacja); natomiast dla pozostałych 6 kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego pogorszenie klasyfikowano jako ≥1-punktowe obniżenie oceny, względem wartości początkowych; c) Pacjenci dla których dostępne były dane z 6 miesiąca (183 dnia), 10 miesiąca (302 dnia) lub 13 miesiąca (394 dnia) obserwacji; w wynikach uwzględniono dane z ostatniej zanotowanej wizyty pacjenta.

W okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, w przypadku populacji *Efficacy Set*, szansa uzyskania pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE była znamienne statystycznie większa w grupie pacjentów stosujących nusinersen w dawce 12 mg niż w grupie kontrolnej (porozowane leczenie). W tym samym okresie obserwacji, stosowanie interwencji badanej, w porównaniu z komparatorem, przyczyniło się do istotnie statystycznie większej szansy na uzyskanie poprawy względem wartości wyjściowych o ≥2 punkty w zakresie kopania oraz o ≥1 punkt w zakresie trzymania głowy, przekręcania się, siedzenia, raczkowania, wg. sekcji 2 skali HINE. W momencie przeprowadzenia końcowej analizy wyników badania (w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do poprawy o co najmniej 1 punkt w zakresie stania i chodzenia, wg. sekcji 2 skali HINE

**Tabela 16. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. sekcji 2. skali HINE, w zależności od czasu udziału w badaniu. Dane dla Evaluable Set (definiowanej podobnie do Efficacy Set) [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	OB. [mies.]	Grupa badana Nusinersen 12 mg	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane	% różnica [95% CI]^a/RB [95% CI]^*/Peto OR [95% CI]^*	Wartość p	NNT [95% CI]^*
Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE n/N (%)	6 (183 dzień)	30/73 (41%)	2/37 (5%)	35,69% [15,99%; 53,08%]^a RB=7,60 [2,24; 28,09]^*	<0,0001 <sup>a^</sup> <0,05 <sup>*</sup>	3 [3; 5]
	10 (302 dzień)	22/49 (45%)	0/28 (0%)	44,90% [22,21%; 64,26%]^a Peto OR=8,77 [3,16; 24,35]^*	<0,0001 <sup>a^</sup> <0,05 <sup>*</sup>	3 [2; 4]
	13 (394 dzień)	20/37 (54%)	0/21 (0%)	54,05% [28,84%; 74,32%]^a Peto OR=10,50 [3,44; 32,08]^*	<0,0001 <sup>a^</sup> <0,05 <sup>*</sup>	2 [2; 3]

OB. – okres obserwacji; ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; \*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; HINE – skala do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (ang. Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination); a) Wartość obliczona dokładnym testem Fishera; b) Odpowiedź w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE, definiowano jako:  $\geq 2$ -punktowy wzrost oceny (lub maksymalna punktacja) w zdolności do kopania (dotykanie palców u stóp) lub  $\geq 1$ -punktowy wzrost w ocenie trzymania głowy, przekręcaniu się, siedzeniu, raczkowaniu, staniu lub chodzeniu ORAZ spośród 7 kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego (za wyjątkiem rozmyślnego chwytania) w większej liczbie ocenianych kategorii poprawa niż pogorszenie, względem wartości początkowych. \*W przypadku zdolności do kopania, pogorszenie definiowano jako  $\geq 2$ -punktowe obniżenie oceny (lub najniższa możliwa punktacja); natomiast dla pozostałych 6 kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego pogorszenie klasyfikowano jako  $\geq 1$ -punktowe obniżenie oceny, względem wartości początkowych.

W okresie obserwacji wynoszącym 6, 10 oraz 13 miesięcy odsetek pacjentów (populacja *Evaluable Set* definiowanej podobnie do *Efficacy Set*), którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE był istotnie statystycznie większy w grupie badanej (nusinersen w dawce 12 mg) niż grupie kontrolnej (leczenie pozorowane).

**Tabela 17. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poszczególne kamienie milowe rozwoju ruchowego. Dane dla Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=73	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=37	Peto OR [95% CI]^*	Wartość p <sup>*</sup>	NNT [95% CI]^*
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę trzymania głowy n (%)	16 (22%)	0 (0%)	5,74 [1,88; 17,53]	<0,05	5 [4; 9]
Odsetek pacjentów, siedzących samodzielnie n (%)	6 (8%)	0 (0%)	4,85 [0,86; 27,47]	>0,05	-
Odsetek pacjentów mogących stać ze wspomaganie n (%)	1 (1%)	0 (0%)	4,51 [0,07; 285,78]	>0,05	-

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej.

W okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, w przypadku populacji *Efficacy Set*, znamienne statystycznie przewagę nusinersenu nad pozorowanym leczeniem odnotowano w zakresie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę trzymania głowy, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania możliwości samodzielnego siedzenia bądź stania ze wspomaganie.

**Tabela 18. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę (maksymalna punktację) dla poszczególnych kamieni milowych rozwoju ruchowego, wg. sekcji 2 skali HINE. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=26	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=11	RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę trzymania głowy n (%)	11 (42%)	0 (0%)	Peto OR=7,17 [1,57; 32,84]	<0,05	3 [2; 8]
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę w zakresie siedzenia n (%)	2 (8%)	0 (0%)	Peto OR=4,32 [0,20; 93,59]	>0,05	-
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę w zakresie rozmyślnego chwytania n (%)	13 (50%)	1 (9%)	5,5 [1,22; 31,62]	<0,05	3 [2; 15]
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę w zakresie kopania n (%)	4 (15%)	0 (0%)	Peto OR=4,72 [0,50; 44,34]	>0,05	-
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę w zakresie przekręcania się n (%)	4 (15%)	0 (0%)	Peto OR=4,72 [0,50; 44,34]	>0,05	-
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę w zakresie raczkowania n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę w zakresie stania n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pełną kontrolę w zakresie chodzenia n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

\*Wartości obliczona przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; Tabela oparta o zaobserwowane dane, dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy ukończyli planowo udział w badaniu.

Zgodnie z powyższą tabelą, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy, w przypadku populacji mITT, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiąże się z istotnie statystycznie większą szansą uzyskania pełnej kontroli trzymania głowy oraz pełnej kontroli w zakresie rozmyślnego chwytania wg. sekcji 2 skali HINE.

**Tabela 19. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – średnia liczba osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego, względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=26	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=11	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana średniej liczby osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego względem wartości początkowych (SD)	5,92 (5,298)	-0,36 (1,804)	6,28 [3,05; 9,51]	<0,05

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej. Tabela oparta o zaobserwowane dane, dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy ukończyli planowo udział w badaniu.

W okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy, w przypadku populacji mITT, zmiana średniej liczby osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa na korzyść ramienia nusinersenu w porównaniu z grupą kontrolną.

**Tabela 20. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, którzy zmarli lub u których konieczne było wprowadzenie stałej wentylacji. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41	HR [95% CI]^ RR [95% CI]^*	Wartość p	NNT [95% CI]^*
Odsetek pacjentów, którzy zmarli lub wymagali stałej wentylacji n (%)	31 (39%)	28 (68%)	HR=0,53 [0,3156; 0,8902]^ RR=0,57 [0,40; 0,81]^*	0,0046 <sup>aa</sup> <0,05*	4 [3; 10]
Odsetek pacjentów, którzy zmarli n (%)	13 (16%)	16 (39%)	HR=0,372 [0,179; 0,775]^ RR=0,42 [0,22; 0,78]^*	0,0041 <sup>aa</sup> <0,05*	5 [3; 16]
Odsetek pacjentów, którzy wymagali stałej wentylacji n (%)	18 (23%)	13 (32%)	HR=0,66 [0,322; 1,368]^ RR=0,71 [0,39; 1,31]^*	0,1329 <sup>a</sup> >0,05*	-
<b>Odsetek pacjentów, którzy zmarli lub u których konieczne było wprowadzenie stałej wentylacji w zależności od czasu trwania choroby w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu</b>					
Krótszy od mediany dla wszystkich pacjentów n (%)	9 (11%)	14 (34%)	HR=0,240 [0,1002; 0,5753]^ RR=0,33 [0,16; 0,69]^*	0,0003 <sup>ba</sup> <0,05	5 [3; 13]
Dłuższy od mediany dla wszystkich pacjentów n (%)	22 (28%)	14 (34%)	HR=0,844 [0,4270; 1,6698]^ RR=0,80 [0,47; 1,42]^*	0,3953 <sup>ba</sup> >0,05	-

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; \*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej. a) Wartość obliczona logarytmicznym testem rang, ze stratyfikacją ze względu na czas trwania choroby; b) Wartość obliczona logarytmicznym testem rang.

W okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, w przypadku populacji mITT, odnotowano istotne statystycznie wyniki na korzyść nusinersenu względem pozorowanego leczenia, w zakresie (1) zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji oraz (2) zgonu, natomiast brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy wymagali stałej wentylacji. W tym samym okresie obserwacji, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym w subpopulacji pacjentów, u których czas trwania choroby był krótszy od mediany dla wszystkich pacjentów, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji. Brak istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami wykazano dla ryzyka wystąpienia zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji w subpopulacji chorych, u których czas trwania choroby był dłuższy od mediany dla wszystkich pacjentów, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy. Mediana czasu do zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji wynosiła 22,6 tygodni w grupie kontrolnej, natomiast w grupie otrzymującej nusinersen mediana nie była możliwa do oszacowania, ze względu na niewielką liczbę zdarzeń

**Tabela 21. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – szacowane ryzyko konieczności stosowania stałej wentylacji, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Szacowany odsetek pacjentów wymagających stałej wentylacji <sup>a</sup> / okres obserwacji [dzień]	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41
Dzień 91	14,7%	8,1%
Dzień 182	16,2%	38,6%
Dzień 273	25,5%	48,5%
Dzień 364	30,9%	48,5%

Szacowany odsetek pacjentów wymagających stałej wentylacji <sup>a</sup> / okres obserwacji [dzień]	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41
Dzień 394	30,9%	48,5%

a) W szacunkach zostali uwzględnieni wszyscy pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę badanego leku. Zgon nie był liczony jako zdarzenie, a dane poddawano ocenzurowaniu w momencie śmierci pacjenta. W każdym punkcie czasowym uwzględniano jedynie żyjących chorych. Szacowany odsetek pacjentów wymagających stałej wentylacji określano w oparciu o metodę estymowania Kaplana-Meiera.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy, ryzyko konieczności stosowania stałej wentylacji u chorych z SMA typu I było o 34% niższe w grupie pacjentów otrzymujących nusinersen, w porównaniu z grupą kontrolną.

**Tabela 22. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów z polepszeniem lub pogorszeniem funkcji motorycznych ocenianych w skali CHOP-INTEND. Dane dla Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=73	Grupa kontrolna Leczenie porozowane N=37	% różnica [95% CI] <sup>a</sup> RR/RB [95% CI] <sup>*</sup>	Wartość p	NNT [95% CI] <sup>*</sup>
Odsetek pacjentów, z polepszeniem funkcji motorycznych o $\geq 4$ punkty skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych <sup>b</sup> n (%)	52 (71%)	1 (3%)	68,53% [51,27%; 81,99%] <sup>a</sup> RB=26,36 [5,12; 149,38] <sup>*</sup>	<0,0001 <sup>a</sup> <0,05 <sup>*</sup>	2 [2; 2]
Odsetek pacjentów, z pogorszeniem funkcji motorycznych o $\geq 4$ punkty skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych <sup>b</sup> n (%)	2 (3%)	17 (46%)	RR=0,06 [0,02; 0,22] <sup>*</sup>	<0,05 <sup>*</sup>	3 [2; 4]
Odsetek pacjentów ze wzrostem oceny o $\geq 1$ punkt w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych <sup>c</sup> n (%)	53 (73%)	1 (3%)	RB=26,86 [5,22; 152,21] <sup>*</sup>	<0,05 <sup>*</sup>	2 [2; 2]
Odsetek pacjentów z obniżeniem oceny o $\geq 1$ punkt w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych <sup>c</sup> n (%)	5 (7%)	18 (49%)	RR=0,14 [0,06; 0,33] <sup>*</sup>	<0,05 <sup>*</sup>	3 [2; 5]
Odsetek pacjentów z brakiem zmiany oceny w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych <sup>c</sup> n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

<sup>a</sup> Wyniki podane w publikacji referencyjnej; <sup>\*</sup>Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; CHOP-INTEND – skala do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); a) Wartość obliczona dokładnym testem Fishera; b) Pozytywna odpowiedź na leczenie czyli polepszenie funkcji motorycznych definiowano jako wzrost o  $\geq 4$  punkty oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, natomiast pogorszenie (brak odpowiedzi na leczenie) jako  $\geq 4$  punktowe obniżenie oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, względem wartości początkowych; c) Pacjenci dla których dostępne były dane z 6 miesięcy (183 dnia), 10 miesięcy (302 dnia) lub 13 miesięcy (394 dnia) obserwacji; w wynikach uwzględniono dane z ostatniej zanotowanej wizyty pacjenta.

W okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, w przypadku populacji *Efficacy Set*, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg przyczyniło się do istotnie statystycznego większego prawdopodobieństwa uzyskania poprawy funkcji motorycznych o  $\geq 4$  punkty w skali CHOP-INTEND. W tym samym okresie obserwacji, dla grupy badanej w porównaniu z komparatorem odnotowano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo polepszenia funkcji motorycznych o  $\geq 1$  punkt w skali CHOP-INTEND oraz istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo pogorszenia funkcji motorycznych o  $\geq 1$  punkt oraz  $\geq 4$  punkty w skali CHOP-INTEND.



**Tabela 23. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – średnia zmiana oceny funkcji motorycznych ocenianych w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=26	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=11	MD [95% CI]*	Wartość p*
Średnia zmiana oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych (SD)	13,73 (8,004)	-11,32 (9,371)	25,05 [20,57; 29,53]	<0,05

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej. Tabela oparta o zaobserwowane dane, dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy ukończyli planowo udział w badaniu.

W okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy, w przypadku populacji mITT, średnia zmiana oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych była znamienne statystycznie większa w grupie nusinersenu niż w grupie leczenia pozorowanego.

**Tabela 24. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – odsetek pacjentów, u których nastąpiła pozytywna odpowiedź w zakresie amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego. Dane dla Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=73	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=37	% różnica [95% CI]^ RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]^
Odsetek pacjentów, z pozytywną odpowiedzią w zakresie amplitudy CMAP <sup>a</sup> n (%)	26 (36%)	2 (5%)	30,21% [10,35%; 48,09%] RR=6,59 [1,93; 24,48]*	0,0004 <sup>b^a</sup> <0,05*	4 [3; 7]

<sup>^</sup> Wyniki podane w publikacji referencyjnej; \*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; CMAP – złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia; pozytywną odpowiedź w zakresie amplitudy CMAP definiowano jako wzrost amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego względem wartości początkowych lub utrzymanie amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego  $\geq 1$  mV, względem wartości początkowych; a) Pacjenci, którzy zmarli lub wycofali się z udziału w badaniu byli klasyfikowani jako chorzy z brakiem odpowiedzi; b) Wartość obliczona dokładnym testem Fishera.

W okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, w przypadku populacji *Efficacy Set*, prawdopodobieństwo wzrostu lub utrzymania wartości  $\geq 1$  mV średniej amplitudy złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia (CMAP) dla nerwu strzałkowego było istotnie statystycznie większe w ramieniu pacjentów stosujących nusinersen w dawce 12 mg w porównaniu z grupą kontrolną.

**Tabela 25. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – średnia zmiana amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego i łokciowego względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=26	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=11	MD [95% CI]*	Wartość p*
Średnia zmiana amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego względem wartości początkowych (SD) [mV]	0,706 (0,700)	-0,242 (0,4288)	0,95 [0,69; 1,21]	<0,05
Średnia zmiana amplitudy CMAP dla nerwu łokciowego względem wartości początkowych (SD) [mV]	0,354 (0,4645)	-0,187 (0,1852)	0,54 [0,39; 0,69]	<0,05

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; CMAP – złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia. Tabela oparta o zaobserwowane dane.

W okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy, w przypadku populacji mITT, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z komparatorem, wiąże się z istotnym statystycznie zwiększeniem średniej amplitudy CMAP, zarówno dla nerwu strzałkowego, jak i łokciowego.

**Tabela 26. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu I– roczny wskaźnik ciężkich zdarzeń oddechowych oraz hospitalizacji. Dane dla Efficacy Set [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=73	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=37	RR [95% CI]^a	Wartość p^a
Roczny wskaźnik ciężkich zdarzeń oddechowych w przeliczeniu na pacjenta^a [95% CI]	2,570 [1,884; 3,507]	4,031 [2,642; 6,151]	0,638 [0,375; 1,084]^b	0,0966^b
Roczny wskaźnik hospitalizacji w przeliczeniu na pacjenta^c [95% CI]	4,378 [3,636; 5,273]	5,817 [4,441; 7,620]	0,753 [0,539; 1,052]^b	0,0959^b

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; RR (ang. Rate ratio) – współczynnik częstości; a) W końcowej analizie roczny wskaźnik ciężkich zdarzeń oddechowych obliczono jako liczbę zdarzeń oddechowych, które miały miejsce w czasie trwania badania dla wszystkich pacjentów w każdej z grup, podzielony przez całkowitą liczbę pacjento-lat okresu obserwacji w każdej z grup; b) Oszacowany w oparciu o model negatywnej regresji dwumianowej z uwzględnieniem wieku wystąpienia pierwszych objawów SMA oraz czasu trwania choroby w momencie włączenia do badania; c) W końcowej analizie roczny wskaźnik hospitalizacji obliczono jako liczbę hospitalizacji, które miały miejsce w czasie trwania badania dla wszystkich pacjentów w każdej z grup, podzielony przez całkowitą liczbę pacjento-lat okresu obserwacji w każdej z grup.

Zgodnie z wynikami próby ENDEAR, w przypadku populacji *Efficacy Set*, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń oddechowych oraz rocznego wskaźnika hospitalizacji między grupą otrzymującą nusinersen a grupą kontrolną.

**Tabela 27. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu I– roczny wskaźnik ciężkich zdarzeń oddechowych oraz hospitalizacji. Dane dla populacji mITT [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41	RR [95% CI]^a	Wartość p^a
Roczny wskaźnik ciężkich zdarzeń oddechowych w przeliczeniu na pacjenta^b, a [95% CI]	2,485 [1,845; 3,347]	4,008 [2,685; 5,982]	0,620 [0,374; 1,029]	0,0643
Roczny wskaźnik hospitalizacji w przeliczeniu na pacjenta^b, a [95% CI]	4,328 [3,608; 5,192]	5,704 [4,392; 7,408]	0,759 [0,548; 1,051]	0,0965

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; RR (ang. Rate ratio) – współczynnik częstości; a) Adjustowany roczny wskaźnik ciężkich zdarzeń oddechowych obliczono jako liczbę zdarzeń oddechowych, które miały miejsce w czasie trwania badania dla wszystkich pacjentów w każdej z grup, podzielony przez całkowitą liczbę pacjento-lat okresu obserwacji w każdej z grup; b) Oszacowany w oparciu o model negatywnej regresji dwumianowej z uwzględnieniem wieku wystąpienia pierwszych objawów SMA oraz czasu trwania choroby w momencie włączenia do badania; c) Roczny wskaźnik hospitalizacji obliczono jako liczbę hospitalizacji, które miały miejsce w czasie trwania badania dla wszystkich pacjentów w każdej z grup, podzielony przez całkowitą liczbę pacjento-lat okresu obserwacji w każdej z grup.

Jak wskazują wyniki zamieszczone w powyższej tabeli, w przypadku populacji mITT, między porównywanymi interwencjami brak jest istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń oddechowych oraz rocznego wskaźnika hospitalizacji.

**Tabela 28. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I– średni czas wyrażony jako % przez jaki pacjenci wymagali wspomaganie oddychania (wentylacji). Dane dla populacji Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=73	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=37	MD^b [95% CI]^a	Wartość p^b, a
Średni czas wyrażony jako % przez jaki pacjenci wymagali wspomaganie oddychania^a	29,595	37,586	-7,991 [-19,69; 3,71]	0,1787

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; a) Średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów; % czasu oszacowany dla długości czasu obserwacji w końcowej analizie danych; adjustowany z uwzględnieniem wieku wystąpienia pierwszych objawów SMA oraz czasu trwania choroby w momencie włączenia do badania; b) Oszacowana za pomocą analizy kowariancji, adjustowana względem wieku wystąpienia pierwszych objawów SMA oraz czasu trwania choroby w momencie włączenia do badania.

W okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, dla populacji *Efficacy Set*, zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic między nusinersenem w dawce 12 mg a leczeniem pozorowanym w zakresie średniego czasu wyrażonego jako %, przez jaki chorzy wymagali wspomaganie oddychania (wentylacji).

**Tabela 29. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I - średni czas wyrażony jako % przez jaki pacjenci wymagali wspomaganie oddychania (wentylacji). Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41	MD <sup>b</sup> [95% CI] <sup>a</sup>	Wartość p <sup>bA</sup>
Średni czas wyrażony jako % przez jaki pacjenci wymagali wspomaganie oddychania <sup>a</sup> (SD)	29,935	36,731	-6,796 [-17,7897; 4,1973]	0,2233

<sup>a</sup> Wyniki podane w publikacji referencyjnej; a) Średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów; b) Oszacowana za pomocą analizy kowariancji, adjustowana względem wieku wystąpienia pierwszych objawów SMA oraz czasu trwania choroby w momencie włączenia do badania.

W okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, dla populacji mITT, zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic między nusinersenem w dawce 12 mg a leczeniem pozorowanym w zakresie średniego czasu wyrażonego jako %, przez jaki chorzy wymagali wspomaganie oddychania (wentylacji).

**Tabela 30. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I- wpływ na parametry związane ze wzrostem. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=26	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=11	MD [95% CI] <sup>*</sup>	Wartość p <sup>*</sup>
Zmiana obwodu ramienia względem wartości początkowych Średnia (SD) [cm]	0,979 (2,5326)	2,645 (2,5545)	-1,666 [-3,46; -0,13]	>0,05
Zmiana obwodu klatki piersiowej względem wartości początkowych Średnia (SD) [cm]	6,160 (3,6814)	5,273 (3,1041)	0,887 [-1,60; 3,37]	>0,05
Zmiana stosunku obwodu głowy do obwodu klatki piersiowej względem wartości początkowych Średnia (SD)	-0,029 (0,1012)	-0,013 (0,0717)	-0,016 [-0,08; 0,05]	>0,05
Zmiana obwodu głowy względem wartości początkowych Średnia (SD) [cm]	5,154 (2,0747)	4,950 (3,1230)	0,204 [-1,50; 1,91]	>0,05
Zmiana długości ciała względem wartości początkowych Średnia (SD) [cm]	14,965 (5,8990)	19,960 (3,8674) N=10	<b>-4,995</b> <b>[-8,96; -1,03]</b>	<b>&lt;0,05</b>
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych Średnia (SD) [kg]	3,052 (1,3842)	3,791 (1,5541)	-0,739 [-1,75; 0,27]	>0,05

<sup>\*</sup> Wyniki podane w publikacji referencyjnej; Tabela oparta o zaobserwowane dane, dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy ukończyli planowo udział w badaniu; a) Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej.

W okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy, w przypadku populacji mITT, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiąże się z istotnie statystycznie niższym przyrostem długości ciała względem wartości początkowych. W tym samym okresie obserwacji, między porównywanymi interwencjami nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany obwodu ramienia, klatki piersiowej oraz głowy, a także zmiany stosunku obwodu głowy do obwodu klatki piersiowej i masy ciała względem wartości początkowych. Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko nusinersenowi (ang. *anti-drug antibodies*; ADA) wykryto łącznie u 5,1% (6/118) pacjentów, przy czym u 3 chorych obecność ADA nie była związana ze stosowanym leczeniem (u 2 pacjentów z grupy kontrolnej oraz u 1 pacjenta z grupy otrzymującej nusinersen – w 1. dniu terapii, przed podaniem pierwszej dawki leku), a u 3 pacjentów w grupie otrzymującej nusinersen stwierdzono obecność ADA, która miała przejściowy charakter.

- **Wyniki analiz wrażliwości i analiz *post-hoc* związanych z oceną w skali HINE-2**

Wyniki wrażliwości pokrywały się w wynikami analizy głównej: odnotowano istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, w grupie pacjentów stosujących nusinersen w dawce 12 mg względem komparatora (pozorowane leczenie)

Zgodnie z AK wnioskodawcy: „W populacji chorych, u których nie notowano zgonu w momencie zakończenia badania i którzy zostali do niego włączeni na co najmniej 6 miesięcy wcześniej, leczenie nusinersenem prowadziło do poprawy wyjściowych wyników w skali HINE-2 u większości chorych: u 16 z 58 (28%) pacjentów obserwowano wzrost o co najmniej 5 punktów, podczas gdy poprawę w zakresie analizowanego punktu końcowego raportowano tylko u jednego (5%) chorego z grupy kontrolnej. Spośród 41 pacjentów, u których wykazano poprawę wyniku w skali HINE-2 w zakresie osiągnięcia kamieni milowych w rozwoju ruchowym, 28 chorych (68%) charakteryzowało się krótszym od przeciętnego ( $\leq 12$  tygodni) czasem trwania choroby. Wykazano, że 6 z 18 (33%) pacjentów leczonych nusinersenem, u których wystąpiła konieczność stałej wentylacji w trakcie trwania badania wykazywało wzrost wyniku w skali HINE-2. Wśród chorych leczonych nusinersenem, średnia wartość wyniku w skali HINE-2 wzrastała postępująco wraz z upływem czasu”

- **Wyniki analiz skuteczności w subpopulacji pacjentów wymagających stałej wentylacji (post-hoc)**

Ocenę skuteczności nusinersenu przeprowadzono również w subpopulacji pacjentów, którzy wymagali stałej wentylacji (wentylacja przez  $\geq 16$  godz./dobę, kontynuowana nieprzerwanie przez  $> 21$  dni, bez ostrego, odwracalnego zdarzenia, w ocenie niezależnego komitetu oceniającego).

**Tabela 31. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem w populacji chorych z SMA typu I – wynik uzyskany wg. sekcji 2 skali HINE dla pacjentów z SMA wymagających stałej wentylacji, względem wartości początkowych [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=18	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=11	RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 1$ punktową poprawę wyniku wg. sekcji 2 skali HINE <sup>a</sup> względem wartości początkowych n (%)	11* (61%)	3* (27%)	2,24 [0,93; 6,57]	$> 0,05$	-
Odsetek pacjentów bez zmiany wyniku wg. sekcji 2 skali HINE względem wartości początkowych n (%)	7* (39%)	5* (45%)	0,86 [0,37; 2,12]	$> 0,05$	-
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 1$ punktowe pogorszenie wyniku wg. sekcji 2 skali HINE <sup>a</sup> względem wartości początkowych n (%)	0* (0%)	3* (27%)	Peto OR=0,06 [0,01; 0,66]	$< 0,05$	<b>4 [2; 17]</b>

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; HINE – skala do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (ang. Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination); a) Zmiana wyniku od wartości początkowych do ostatniej wizyty po wprowadzeniu stałej wentylacji; jeden z pacjentów z grupy kontrolnej zmarł w 122 dniu obserwacji i nie został uwzględniony w analizie.

W okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy, odsetek pacjentów (wymagających stałej wentylacji), którzy uzyskali  $\geq 1$  punktowe pogorszenie wyniku wg. sekcji 2 skali HINE względem wartości początkowych był istotnie statystycznie niższy w grupie badanej względem grupy kontrolnej, natomiast w przypadku wyników dla odsetka pacjentów, którzy uzyskali  $\geq 1$  punktową poprawę wyniku wg. sekcji 2 skali HINE<sup>a</sup> względem wartości początkowych oraz odsetka pacjentów bez zmiany wyniku wg. sekcji 2 skali HINE względem wartości początkowych nie wykazano różnic znamiennej statystycznie między grupą badaną a kontrolną.

**Tabela 32. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z pozorowanym leczeniem w populacji chorych z SMA typu I – wynik uzyskany wg. sekcji 2 skali HINE dla pacjentów z SMA wymagających stałej wentylacji, względem wartości początkowych [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=18	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=11	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odsetek pacjentów, z polepszeniem funkcji motorycznych o $\geq 4$ punkty skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych <sup>a</sup> n (%)	14* (78%)	1* (9%)	RB=8,56 [1,98; 48,43]	<0,05	2 [2; 4]
Odsetek pacjentów, z pogorszeniem funkcji motorycznych o $\geq 4$ punkty skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych <sup>a</sup> n (%)	2* (11%)	9* (82%)	RR=0,14 [0,04; 0,43]	<0,05	2 [2; 3]

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; CHOP-INTEND – skala do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); Pozytywna odpowiedź na leczenie czyli polepszenie funkcji motorycznych definiowano jako wzrost o  $\geq 4$  punkty oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, natomiast pogorszenie (brak odpowiedzi na leczenie) jako  $\geq 4$  punktowe obniżenie oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, względem wartości początkowych; a) Zmiana wyniku od wartości początkowych do ostatniej wizyty po wprowadzeniu stałej wentylacji; jeden z pacjentów z grupy kontrolnej zmarł w 122 dniu obserwacji i nie został uwzględniony w analizie.

W okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, w porównaniu z leczeniem pozorowanym stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg u pacjentów wymagających stałej wentylacji, wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy funkcji motorycznych o  $\geq 4$  punkty w skali CHOP-INTEND (jak również niższym ryzykiem pogorszenia funkcji motorycznych o  $\geq 4$  punkty w skali CHOP-INTEND, względem wartości początkowych).

**Tabela 33. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – zmiana amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego i łokciowego dla pacjentów z SMA wymagających stałej wentylacji, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
<b>Nerw strzałkowy</b>					
Odsetek pacjentów z poprawą w zakresie amplitudy CMAP o $\geq 0,5$ mV <sup>a</sup> n (%)	5* (33%) N=15	0* (0%) N=9	Peto OR=6,94 [0,95; 50,85]	>0, 05	-
Odsetek pacjentów z pogorszeniem w zakresie amplitudy CMAP o $\geq 0,5$ mV <sup>a</sup> n (%)	1* (7%) N=15	1* (11%) N=9	RR=0,6 0,07; 5,43	>0, 05	-
<b>Nerw łokciowy</b>					
Odsetek pacjentów z poprawą w zakresie amplitudy CMAP o $\geq 0,5$ mV <sup>a</sup> n (%)	1* (6%) N=16	0* (0%) N=9	Peto OR=4,77 [0, 08; 283, 09]	>0, 05	-
Odsetek pacjentów z pogorszeniem w zakresie amplitudy CMAP o $\geq 0,5$ mV <sup>a</sup> n (%)	0* (0%) N=16	1* (11%) N=9	Peto OR=0,06 [0,001; 3,69]	>0, 05	-

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; CMAP – złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia. a) Zmiana wyników od wartości początkowych do ostatniej wizyty po wprowadzeniu stałej wentylacji; pacjenci ze zmianami amplitudy CMAP  $<0,5$  mV nie uwzględnieni w analizie; jeden z pacjentów z grupy kontrolnej zmarł w 122 dniu obserwacji i nie został uwzględniony w analizie.

W okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg u pacjentów wymagających stałej wentylacji wiązało się z brakiem istotnej statystycznie szansy na poprawę o  $\geq 0,5$  mV amplitudy CMAP, a także brakiem istotnego statystycznie ryzyka pogorszenia amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego czy łokciowego.

### SMA typu II i III (objawy choroby w wieku >6 miesiąca życia)

- końcowa analiza wyników skuteczności**

Wnioskodawca zidentyfikował łącznie 3 badania oceniające efektywność kliniczną nusinersenu w populacji pacjentów, u których objawy SMA ujawniły się w wieku >6 miesiąca życia: randomizowane badanie kliniczne CHERISH (CS4), nierandomizowane badanie kliniczne CS2, oraz jego fazę przedłużoną – CS12, a także badanie opisowe Weaver 2017. Celem nierandomizowanego badania CS2 i jego kontynuacji (CS12) była ocena skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej w zależności od schematu dawkowania. W badaniu Weaver 2017 oceniano bezpieczeństwo dooponowego podania nusinersenu przy wsparciu metod obrazowania, u pacjentów po operacjach deformacji kręgosłupa. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki tylko dla randomizowanego badania CHERISH (ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji nusinersenu w populacji chorych w wieku od 2 do 12 lat), zaś rezultaty nierandomizowanych prób CS2, CS12 oraz badania opisowego Weaver 2017, są opisane w Rozdz. 14.5 AK wnioskodawcy.

**Tabela 34 Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – średnia zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42	MD [95% CI]	Wartość p
Średnia zmiana wyniku uzyskanego w skali HFMSE względem wartości początkowych [główny punkt końcowy] Średnia <sup>#</sup> [SE] <sup>c</sup> (SD) <sup>b</sup>	3,9 [0,46] (4,22)	-1,0 [0,76] (4,93)	MD=4,9 [3,1; 6,7] <sup>a ##^</sup> MD=4,9 [3,7; 6,1] <sup>*</sup>	0,00001 <sup>^</sup> <0,05 <sup>*</sup>

<sup>^</sup> Wyniki podane w publikacji referencyjnej; <sup>\*</sup>Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej; <sup>#</sup> Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; <sup>##</sup>Różnica w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów; HFMSE – Rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination*); a) Brakujące dane uzupełnione metodą wielokrotnej imputacji, opartej na analizie kowariancji (ANCOVA) z leczeniem jako stałym efektem, adjustowanej do wieku każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowego wyniku uzyskanego w skali HFMSE. Dane szacunkowe skonstruowano poprzez dopasowanie modelu analizy kowariancji (ANCOVA) do każdego imputowanego zestawu danych. Liczba pacjentów z imputowanymi danymi w grupie badanej: 18; w grupie kontrolnej: 8; b) SD obliczone przez Autorów Analizy na podstawie przedziału SE, podanego w publikacji referencyjnej.

W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, w przypadku populacji mITT, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z istotną statystycznie poprawą funkcji motorycznych w skali HFMSE. W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy u pacjentów leczonych nusinersenem w dawce 12 mg, z krótszym czasem trwania choroby w momencie włączenia do badania, zaobserwowano większą poprawę funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych. W tym samym okresie obserwacji, u młodszych, w momencie włączenia do badania, pacjentów leczonych nusinersenem odnotowano większą poprawę funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych

**Tabela 35. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa funkcji motorycznych w skali HFMSE o  $\geq 3$  punkty, względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42	OR [95% CI]/RR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Odsetek pacjentów z poprawą funkcji motorycznych o $\geq 3$ punkty w skali HFMSE względem wartości początkowych <sup>a</sup>	48* (56,8%)	11* (26,3%)	OR=5,59 [2,1; 14,9] <sup>^</sup> RR=2,18 [1,33; 3,84] <sup>*</sup>	0,0006 <sup>^</sup> <0,05 <sup>*</sup>	4 [3; 8]

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42	OR [95% CI]/RR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
n (%)					

HFMSE – Rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination*).  
<sup>^</sup>Wartości obliczone w publikacji referencyjnej; \*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej; OR – iloraz szans (ang. *Odds Ratio*) obliczony w publikacji referencyjnej; a) Brakujące dane uzupełnione metodą wielokrotnej imputacji, w oparciu o rozkład dwumianowy. Liczba pacjentów z imputowanymi danymi w grupie badanej:18; w grupie kontrolnej: 8; Pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia lub zmarli przed danym miesiącem obserwacji klasyfikowano jako chorych z brakiem pozytywnej odpowiedzi, niezależnie od imputowanej wartości. Jako pacjentów z pozytywną odpowiedzią klasyfikowano chorych z poprawą o  $\geq 3$  punkty wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowych.

W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, w przypadku populacji MITT, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się ze znamiennej statystycznie większą szansą na poprawę funkcji motorycznych w skali HFMSE o  $\geq 3$  punkty.

**Tabela 36. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli nowy kamień milowy rozwoju ruchowego wg. skali WHO. Dane dla populacji Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=66	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=34	MD [95% CI]	Wartość p
Różnica odsetka pacjentów, którzy osiągnęli nowy kamień milowy rozwoju ruchowego względem wartości początkowych <sup>a</sup> % [95% CI]	19,7 [10,9; 31,3]	5,9 [0,7; 19,7]	MD=13,8 [-6,6; 34,2] <sup>^</sup> RI=3,34*	0,0811 <sup>^</sup>

<sup>^</sup> Wyniki podane w publikacji referencyjnej; \*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej. a) Brakujące dane uzupełnione metodą imputacji; Proporcja pacjentów oparta na dokładnym CI (*exact CI*). Różnica w proporcjach oparta na dokładnym, bezwarunkowym CI (*exact unconditional CI*). Wartość p obliczona dokładnym testem Fishera. Pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia lub zmarli przed 15 miesiącem badania nie uwzględniano. Jako pacjentów z pozytywną odpowiedzią klasyfikowano chorych, którzy po 15 miesiącach zachowali kamienie milowe rozwoju ruchowego osiągnięte w momencie włączenia do badania i osiągnęli co najmniej jeden nowy kamień milowy rozwoju ruchowego w czasie udziału w badaniu. Wartości obliczone w oparciu o analizę kowariancji z leczeniem jako stałym efektem, adjustowanej do wieku każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowej liczby uzyskanych kamieni milowych rozwoju ruchowego.

W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, w przypadku populacji Efficacy Set, nie zaobserwowano istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania co najmniej 1 nowego kamienia milowego wg. skali WHO, względem wartości początkowych, po zastosowaniu nusinersenu w dawce 12 mg względem komparatora.

**Tabela 37. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – zmiana średniej liczby osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. skali WHO w przeliczeniu na pacjenta. Dane dla populacji Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=66	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=34	MD <sup>##</sup> [96% CI]	Wartość p
Zmiana średniej liczby osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego w przeliczeniu na pacjenta Średnia <sup>#</sup> [95% CI]	0,2 [0,1; 0,3]	-0,2 [-0,4; 0,0]	0,4 [0,2; 0,7] <sup>^</sup>	0,0001 <sup>^</sup>

<sup>^</sup> Wyniki podane w publikacji referencyjnej; #Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; ## Różnica w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów.

W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, w przypadku populacji Efficacy Set, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, względem leczenia pozorowanego, wiązało się z istotnie statystycznie większą średnią liczbą osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego w przeliczeniu na pacjenta, w porównaniu do wartości początkowych.

Tabela 38. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – odsetek pacjentów którzy osiągnęli poszczególne kamienie milowe rozwoju ruchowego wg. skali WHO. Dane dla populacji Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [źródło: AK wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=66			Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=34			% różnica w 15 miesiącu (grupa badana vs kontrolna)/ MD [95% CI]^
	Wartość początkowa	Wartość w 15 miesiącu	% zmiana w 15 miesiącu	Wartość początkowa	Wartość w 15 miesiącu	% zmiana w 15 miesiącu	
Odsetek pacjentów siedzących ze wsparciem n (%)	65 (98%)	66 (100%)	+2%	34 (100%)	34 (100%)	0%	+2%
Odsetek pacjentów raczkujących na rękach i kolanach n (%)	13 (20%)	20 (30%)	+10%	7 (21%)	1 (3%)	-18%	+28%
Odsetek pacjentów stojących ze wsparciem n (%)	5 (8%)	9 (14%)	+6%	6 (18%)	4 (12%)	-6%	+12%
Odsetek pacjentów chodzących ze wsparciem n (%)	4 (6%)	5 (8%)	+2%	2 (6%)	2 (6%)	0%	+2% MD=15 [-19,1; 22,0] <sup>a</sup> p>0,9999
Odsetek pacjentów stojących samodzielnie n (%)	2 (3%)	3 (5%)	+2%	1 (3%)	2 (6%)	+3%	-1% MD=-1,4 [- 21,8; 19,3] <sup>a</sup> p>0,9999
Odsetek pacjentów chodzących samodzielnie n (%)	0 (0%)	1 (2%)	+2%	0%	0%	0%	+2%

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; a) Proporcja pacjentów oparta na dokładnym CI (*exact CI*). Różnica w proporcjach oparta na dokładnym, bezwarunkowym CI (*exact unconditional CI*). Wartość p obliczona dokładnym testem Fishera.

W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, dla populacji *Efficacy Set*, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, względem leczenia pozorowanego, wiązało się z brakiem znamiennej statystycznie szansy na uzyskanie zdolności do samodzielnego stania czy chodzenia ze wsparciem, w porównaniu do wartości bazowych. W grupie badanej, wyniki dla zmian względem wartości początkowych w zakresie odsetków pacjentów, którzy (1) siedzieli ze wsparciem, (2) raczkowali na rękach i kolanach, (3) stali ze wsparciem, (4) chodzili były wyższe względem wartości kontrolnej (od 2% do 28%).

Tabela 39. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – zmiana sprawności kończyn górnych oceniana w skali RULM względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [źródło: AK wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42	MD [95% CI]^##	Wartość p
Średnia zmiana wyniku testu RULM względem wartości początkowych Średnia <sup>#a</sup> [punkty]	4,2	0,5	3,7 [2,5; 5,0]^	0,0000001^

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; RULM – uaktualniona skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. *Revised Upper Limb Module*); #Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; ## Różnica w średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów; a) Brakujące dane uzupełnione metodą wielokrotnej imputacji. Liczba pacjentów z imputowanymi danymi w grupie badanej:18; w grupie kontrolnej: 8; Średnie oparte na analizie kowariancji (ANCOVA) z leczeniem jako stałym efektem, adjustowanym do wieku każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowego wyniku uzyskanego w skali RULM. Dane szacunkowe skonstruowano poprzez dopasowanie modelu analizy kowariancji (ANCOVA) do każdego imputowanego zestawu danych.



W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, w przypadku populacji mITT, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z istotną statystycznie poprawą funkcji kończyn górnych w skali RULM.

- częściowa analiza skuteczności**

**Tabela 40. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – średnia zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane	MD [95% CI]	Wartość p
<b>Brakujące dane imputowane</b>				
Średnia zmiana wyniku uzyskanego w skali HFMSE względem wartości początkowych [główny punkt końcowy] Średnia <sup>#</sup> [95% CI] <sup>a</sup> (SD) <sup>b</sup>	4,0 [2,9; 5,1] (5,14) N=83	-1,9 [-3,8; 0,0] (6,28) N=42	<b>5,9 [3,7; 8,1]<sup>a ##^</sup> MD=5,9 [3,85; 7,95]*</b>	<b>0,0000002<sup>^</sup> &lt;0,05*</b>
<b>Dane zaobserwowane (bez imputacji)</b>				
Średnia zmiana wyniku uzyskanego w skali HFMSE względem wartości początkowych [główny punkt końcowy] Średnia (SD)	4,3 (4,89) N=35	-1,7 (5,01) N=19	<b>6,0 [4,04; 7,96]*</b>	<b>&lt;0,05*</b>

<sup>^</sup> Wyniki podane w publikacji referencyjnej; <sup>\*</sup>Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej; <sup>#</sup> Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; <sup>##</sup>Różnica w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów; HFMSE – Rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination*); a) Brakujące dane uzupełnione metodą wielokrotnej imputacji, opartej na analizie kowariancji (ANCOVA) z leczeniem jako stałym efektem i współzmiennymi jako potencjalnymi czynnikami zakłócającymi (wiek każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowy wynik uzyskany w skali HFMSE). Dane szacunkowe skonstruowano poprzez dopasowanie modelu analizy kowariancji (ANCOVA) do każdego imputowanego zestawu danych. Liczba pacjentów z imputowanymi danymi w grupie badanej: 49; w grupie kontrolnej: 23; b) SD obliczone przez Autorów Analizy na podstawie przedziału ufności [95% CI], podanego w publikacji referencyjnej.

W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, w przypadku populacji mITT, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z istotną statystycznie poprawą funkcji motorycznych w skali HFMSE.

**Tabela 41. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych, analizowana w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek i czas trwania choroby, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane	MD <sup>a ##</sup> [95% CI] <sup>^</sup> / MD [95% CI] <sup>*</sup>	Wartość p <sup>*</sup>
<b>Średnia zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu</b>				
poniżej 6 lat Średnia <sup>#</sup> [95% CI] <sup>a</sup> (SD) <sup>b</sup>	4,9 [3,3; 6,5] (4,62) N=32	-1,2 [-3,4; 1,1] (4,73) N=17	<b>6,1 [3,3; 8,8]<sup>^</sup> MD=6,1 [3,36; 8,84]*</b>	<b>&lt;0,05*</b>
≥6 lat Średnia <sup>#</sup> [95% CI] <sup>a</sup> (SD) <sup>b</sup>	1,4 [0,6; 2,2] (0,71) N=3	-12,1 [-13,3; -11,0] (0,83) N=2	<b>13,6 [11,7; 15,5]<sup>^</sup> MD=13,5 [12,51; 14,49]*</b>	<b>&lt;0,05*</b>
<b>Średnia zmiana oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE względem wartości początkowych w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na czas trwania choroby, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu</b>				
<25 miesięcy Średnia <sup>#</sup> [95% CI] <sup>a</sup> (SD) <sup>b</sup>	8,1 [4,1; 12,1] (6,45) N=10	-1,7 [-5,7; 2,3] (6,45) N=10	<b>9,8 [3,8; 15,8]<sup>^</sup> MD=9,8 [5,80; 13,80]*</b>	<b>&lt;0,05*</b>
≥25 miesięcy i <44 miesięcy Średnia <sup>#</sup> [95% CI] <sup>a</sup> (SD) <sup>b</sup>	3,2 [0,9; 5,4] (4,45) N=15	0,6 [-3,0; 4,2] (4,50) N=6	<b>2,6 [-1,8; 6,9]<sup>^</sup> MD=2,6 [-0,40; 5,60]*</b>	<b>&gt;0,05*</b>

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane	MD <sup>a##</sup> [95% CI] <sup>^</sup> / MD [95% CI] <sup>*</sup>	Wartość p <sup>*</sup>
≥44 miesiące Średnia <sup>#</sup> [95% CI] <sup>a</sup> (SD) <sup>b</sup>	2,5 [0,8; 4,2] (2,74) N=10	-7,7 [-11,4; -4,1] (2,25) N=3	10,2 [5,9; 14,6] <sup>^</sup> MD=10,2 [8,04; 12,36] <sup>*</sup>	<0,05 <sup>*</sup>

<sup>^</sup> Wyniki podane w publikacji referencyjnej; <sup>\*</sup>W celu weryfikacji wartości obliczonych w publikacji referencyjnej na podstawie indywidualnych danych pacjentów, Autorzy analizy przeprowadzili standardowe obliczenia dla zagregowanych danych; <sup>#</sup> Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; <sup>##</sup>Różnica w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów; HFMSE – Rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination*); a) Tabela oparta na zaobserwowanych danych. Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów i zmiana średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów dla porównania pomiędzy grupami, oparta na analizie kowariancji (ANCOVA), dopasowanej do każdego punktu czasowego z leczeniem jako stałym efektem i adjustowana do wieku każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowego wyniku uzyskanego w skali HFMSE; b) SD obliczone przez Autorów Analizy na podstawie przedziału ufności [95% CI], podanego w publikacji referencyjnej.

W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, w przypadku populacji mITT, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z istotną statystycznie poprawą oceny funkcji motorycznych w skali HFMSE, w subpopulacji chorych (1) w wieku <6 jak i ≥6 roku życia w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, (2) u których czas trwania choroby wynosił <25 miesięcy, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu; (3) u których czas trwania choroby wynosił ≥44 miesiące, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu. Nie zaobserwowano natomiast istotnej statystycznie poprawy funkcji motorycznych w skali HFMSE w subpopulacji chorych, u których czas trwania choroby wynosił ≥25 miesięcy i <44 miesiące.

**Tabela 42. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa funkcji motorycznych w skali HFMSE o ≥3 punkty, względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 6, 9, 12 i 15 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	OB. [Miesiące]	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42	% różnica <sup>^</sup>	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Odsetek pacjentów z poprawą funkcji motorycznych o ≥3 punkty w skali HFMSE względem wartości początkowych n* (%) <sup>a</sup>	6	(47,6%)	(34,1%)	13,5%	-	-
	9	(56,3%)	(28,7%)	27,6%	-	-
	12	(51,3%)	(20,5%)	30,8%	-	-
	15	(57,3%)	(20,5%)	36,8%	-	-

OB. – okres obserwacji; HFMSE – Rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. *Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination*); <sup>\*</sup>Brak możliwości dokładnego oszacowania liczby pacjentów z poprawą wyniku w skali HFMSE z uwagi na dużą ilość danych uzupełnionych metodą wielokrotnej imputacji w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup>Wartości obliczone w publikacji referencyjnej; a) Brakujące dane uzupełnione metodą wielokrotnej imputacji, w oparciu o rozkład dwumianowy. Pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia lub zmarli przed danym miesiącem obserwacji klasyfikowano jako chorych z brakiem pozytywnej odpowiedzi, niezależnie od imputowanej wartości. Jako pacjentów z pozytywną odpowiedzią klasyfikowano chorych z poprawą o ≥3 punkty wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowych; pacjentów, którzy nie osiągnęli takiej poprawy klasyfikowano jako chorych z brakiem odpowiedzi.

W przypadku populacji mITT, różnica w odsetku pacjentów, którzy uzyskali poprawę funkcji motorycznych o ≥3 punkty w skali HFMSE, względem wartości początkowych, wynosiła 13,5% w 6 miesiącu obserwacji, 27,6% w 9 miesiącu obserwacji, 30,8% w 12 miesiącu obserwacji oraz 36,8% w 15 miesiącu obserwacji, pomiędzy grupą otrzymującą nusinersen w dawce 12 mg a grupą kontrolną.

**Tabela 43. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli/utracili kamień milowy rozwoju ruchowego wg. skali WHO. Dane dla populacji Interim Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=35	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=19	% różnica <sup>^</sup> / RB/Peto OR [95% CI] <sup>*</sup>	Wartość p <sup>*</sup>	NNT/NNH [95% CI] <sup>*</sup>
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli nowy kamień milowy rozwoju ruchowego względem wartości	6* (17,1%)	2* (10,5%)	6,6% <sup>^</sup> RB=1,63 [0,43; 6,72] <sup>*</sup>	>0,05 <sup>*</sup>	-

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=35	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=19	% różnica <sup>^</sup> / RB/Peto OR [95% CI] <sup>*</sup>	Wartość p <sup>*</sup>	NNT/NNH [95% CI] <sup>*</sup>
początkowych <sup>a</sup> n (%)					
Odsetek pacjentów, którzy utracili $\geq 1$ osiągnięty kamień milowy rozwoju ruchowego względem wartości początkowych n (%)	0 (0%)	4 (21%)	Peto OR=0,05 [0,01; 0,41] <sup>*</sup>	<0,05 <sup>*</sup>	5 [3; 12]

<sup>^</sup> Wyniki podane w publikacji referencyjnej; <sup>\*</sup>Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej. a) Brakujące dane uzupełnione metodą imputacji. Pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia lub zmarli przed 15 miesiącem badania, klasyfikowano jako chorych z brakiem pozytywnej odpowiedzi, niezależnie od imputowanej wartości. Jako pacjentów z pozytywną odpowiedzią klasyfikowano chorych, którzy po 15 miesiącach zachowali kamień milowy rozwoju ruchowego osiągnięte w momencie włączenia do badania i osiągnęli co najmniej jeden nowy kamień milowy rozwoju ruchowego w czasie udziału w badaniu

W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, w przypadku populacji *Efficacy Set*, nie odnotowano istotnego statystycznie ( $p > 0,05$ ) zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania co najmniej 1 nowego kamienia milowego wg. skali WHO, względem wartości początkowych, po zastosowaniu nusinersenu w dawce 12 mg w porównaniu do leczenia pozorowanego. Ponadto, w tym samym okresie obserwacji, leczenie nusinersenem przyczyniło się do istotnie statystycznie mniejszej szansy utraty co najmniej 1 kamienia milowego rozwoju ruchowego wg. skali WHO, względem wartości początkowych.

**Tabela 44. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – zmiana średniej liczby osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. skali WHO w przeliczeniu na pacjenta. Dane dla populacji Interim Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=35	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=19	MD <sup>^a##</sup> /MD [96% CI] <sup>*</sup>	Wartość p <sup>*</sup>
Zmiana średniej liczby osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego w przeliczeniu na pacjenta Średnia <sup>##</sup> (SD)	0,2 (0,47)	-0,1 (0,57)	0,3 <sup>^</sup> MD=0,3 [0,09; 0,51] <sup>*</sup>	<0,05 <sup>*</sup>

<sup>^</sup> Wyniki podane w publikacji referencyjnej; <sup>\*</sup>Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; <sup>##</sup>Średnia obliczona metoda najmniejszych kwadratów; <sup>###</sup>Różnica w średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów; a) Oszacowana przy zastosowaniu analizy kowariancji (ANCOVA) z leczeniem jako stałym efektem, adjustowanym do wieku każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowej liczby osiągniętych kamieni milowych. Brakujące dane uzupełnione metodą imputacji w publikacji referencyjnej.

W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, w przypadku populacji *Interim Efficacy Set* stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą średnią liczbą osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego w przeliczeniu na pacjenta, w porównaniu do wartości początkowych.

**Tabela 45. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym, w populacji chorych z SMA typu II, III – zmiana sprawności kończyn górnych oceniana w skali RULM względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42	MD [95% CI] <sup>### ^</sup>	Wartość p
Średnia zmiana wyniku testu RULM względem wartości początkowych Średnia <sup>##</sup> [punkty]	3,7	0,3	3,4	-

<sup>^</sup> Wyniki podane w publikacji referencyjnej; RULM – uaktualniona skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. *Revised Upper Limb Module*); <sup>##</sup>Średnia obliczona metoda najmniejszych kwadratów; <sup>###</sup>Różnica w średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów; a) Brakujące dane uzupełnione metodą wielokrotnej imputacji. Średnie oparte na analizie kowariancji (ANCOVA) z leczeniem jako stałym efektem, adjustowanym do wieku każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowego wyniku uzyskanego w skali RULM. Dane szacunkowe skonstruowano poprzez dopasowanie modelu analizy kowariancji (ANCOVA) do każdego imputowanego zestawu danych.

Po 15 miesiącach obserwacji, w przypadku populacji mITT, poprawa wyniku sprawności kończyn górnych w skali RULM, względem wartości początkowych wynosiła 3,7 punktów w grupie pacjentów otrzymujących nusinersen w dawce 12 mg, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących leczenie pozorowane wartość ta wynosiła 0,3 punktu.

**Tabela 46. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – zmiana sprawności kończyn górnych oceniana w skali RULM względem wartości początkowych, analizowana w podgrupach pacjentów. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane	MD [95% CI] <sup>^,##, a</sup>	Wartość p
<b>Średnia zmiana wyniku uzyskanego w skali RULM względem wartości początkowych w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu</b>				
poniżej 6 lat Średnia zmiana <sup>#a</sup> [punkty]	4,3 N=32	1,2 N=17	3,1 <sup>^</sup>	-
≥6 lat Średnia zmiana <sup>#a</sup> [punkty]	-0,8 N=3	-3,3 N=2	2,5 <sup>^</sup>	-
<b>Średnia zmiana wyniku uzyskanego w skali RULM względem wartości początkowych w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu czas trwania choroby, w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu</b>				
<25 miesięcy Średnia zmiana <sup>#a</sup> [punkty]	8,4 N=10	1,7 N=10	6,7 <sup>^</sup>	-
≥25 miesięcy i <44 miesięcy Średnia zmiana <sup>#a</sup> [punkty]	2,0 N=15	1,4 N=6	0,6 <sup>^</sup>	-
≥44 miesięcy Średnia zmiana <sup>#a</sup> [punkty]	1,5 N=10	-1,5 N=3	3,0 <sup>^</sup>	-

<sup>^</sup> Wyniki podane w publikacji referencyjnej; RULM – uaktualniona skala do oceny funkcji kończyn górnych (ang. *Revised Upper Limb Module*); <sup>#</sup>Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; <sup>##</sup> Różnica w średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów; a) Tabela oparta na zaobserwowanych danych. Średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów i zmiana średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów dla porównania pomiędzy grupami, oparta na analizie kowariancji (ANCOVA), dopasowanej do każdego punktu czasowego podczas leczenia jako stały efekt i adjustowana do wieku każdego pacjenta w momencie wizyt przesiewowych i początkowego wyniku uzyskanego w skali RULM.

Po 15 miesiącach obserwacji, w przypadku populacji mITT, poprawa sprawności kończyn górnych oceniana w skali RULM, względem wartości początkowych wynosiła 4,3 punktów w subpopulacji pacjentów w wieku poniżej 6 roku życia, otrzymujących nusinersen w dawce 12 mg, a w grupie kontrolnej wartość ta wyniosła 1,2 punktu. W subpopulacji pacjentów ≥6 roku życia otrzymujących nusinersen w dawce 12 mg odnotowano obniżenie sprawności kończyn górnych ocenianej w skali RULM, względem wartości początkowych o -0,8 punktu a w grupie kontrolnej o -3,3 punktu. W tym samym okresie obserwacji, w subpopulacjach pacjentów, u których czas trwania choroby wynosił <25 miesięcy, mieścił się w zakresie ≥25 miesięcy do <44 miesięcy oraz wynosił ≥44 miesiące, średnia poprawa wyniku uzyskanego w teście RULM, względem wartości początkowych, wynosiła w grupie chorych otrzymujących nusinersen w dawce 12 mg odpowiednio 8,4; 2,0 i 1,5 punktu, a w grupie kontrolnej odpowiednio 1,7; 1,4 i -1,5 punktu

**Tabela 47. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – odsetek pacjentów stojących samodzielnie, odsetek pacjentów chodzących ze wspomaganie. Dane dla populacji Interim Efficacy Set, w okresie obserwacji wynoszącym 9, 12 i 15 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	OB. [mies.]	Grupa badana Nusinersen 12 mg	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane	% różnica <sup>^</sup> /RR/Peto OR [95% CI] <sup>*</sup>	Wartość p <sup>*</sup>	NNT/NNH [95% CI]
Odsetek pacjentów stojących samodzielnie <sup>a</sup> n (%)	9	1 (1,3%) N=76	1 (2,5%) N=40	-1,2 <sup>^</sup> RR=0,53 [0,06; 4,98]	>0,05	-
	12	1 (1,9%) N=53	1 (3,4%) N=29	-1,6 <sup>^</sup> RR=0,55 [0,06; 5,16]	>0,05	-
	15	0 (0,0%) N=35	1 (5,3%) N=19	-5,3 <sup>^</sup> Peto OR=0,06 [0,001; 3,53]	>0,05	-
Odsetek pacjentów chodzących ze wspomaganie <sup>a</sup>	9	0 (0,0%) N=76	1 (2,5%) N=40	-2,5 <sup>^</sup> Peto OR=0,06 [0,001; 3,40]	>0,05	-

Punkt końcowy	OB. [mies.]	Grupa badana Nusinersen 12 mg	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane	% różnica <sup>^</sup> /RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
n (%)	12	2 (3,8%) N=53	0 (0,0%) N=29	3,8 <sup>^</sup> Peto OR=4,79 [0,26; 88,53]	>0,05	-
	15	1 (2,9%) N=35	0 (0,0%) N=19	2,9 <sup>^</sup> Peto OR=4,68 [0,08; 283,46]	>0,05	-

<sup>^</sup> Wyniki podane w publikacji referencyjnej; \*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; OB. – okres obserwacji; a) Brakujące dane uzupełnione metodą imputacji. Pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia lub zmarli przed 9/12/15 miesiącem badania, klasyfikowano jako chorych z brakiem pozytywnej odpowiedzi, niezależnie od imputowanej wartości. W pozostałych przypadkach, gdy chory nie był w stanie stać samodzielnie/chodzić ze wspomaganie w momencie włączenia do udziału w badaniu, a stał samodzielnie/chodził ze wspomaganie w 9/12/15 miesiącu, klasyfikowany był jako pacjent z pozytywną odpowiedzią.

W okresach obserwacji wynoszących 9, 12 i 15 miesięcy, w przypadku populacji *Interim Efficacy Set* stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, mogących stać samodzielnie bądź chodzić ze wspomaganie.

**Tabela 48. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – zmiana wyniku uzyskanego przez chorych w Ogólnej Skali do oceny Stanu Pacjenta (ang. *Clinical Global Impression*, CGI), względem wartości początkowych. Dane dla populacji mITT w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy		Grupa badana Nusinersen 12 mg N=35	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=19	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
<b>Zmiana wyniku w skali CGI, według lekarza badającego, względem wartości początkowych<sup>a</sup></b>						
Znaczna poprawa	Pacjenci z odpowiedzią <sup>#</sup> n (%)	8 (23%)	2 (11%)	RB=2,17 [0,60; 8,61]	>0,05	-
	Pacjenci z brakiem odpowiedzi <sup>#</sup> n (%)	27 (77%)	17 (89%)	RR=0,86 [0,67; 1,16]	>0,05	-
Jakakolwiek poprawa	Pacjenci z odpowiedzią <sup>#</sup> n (%)	18 (51%)	5 (26%)	RB=1,95 [0,94; 4,58]	>0,05	-
	Pacjenci z brakiem odpowiedzi <sup>#</sup> n (%)	17 (49%)	14 (74%)	RR=0,66 [0,42; 1,05]	>0,05	-
Brak pogorszenia	Pacjenci z odpowiedzią <sup>#</sup> n (%)	30 (86%)	16 (84%)	RB=1,02 [0,81; 1,40]	>0,05	-
	Pacjenci z brakiem odpowiedzi <sup>#</sup> n (%)	5 (14%)	3 (16%)	RR=0,90 [0,27; 3,21]	>0,05	-
<b>Zmiana wyniku w skali CGI, według opiekuna pacjenta, względem wartości początkowych<sup>a</sup></b>						
Znaczna poprawa	Pacjenci z odpowiedzią <sup>#</sup> n (%)	12 (34%)	4 (21%)	RB=1,63 [0,67; 4,40]	>0,05	-
	Pacjenci z brakiem odpowiedzi <sup>#</sup> n (%)	23 (66%)	15 (79%)	RR=0,83 [0,59; 1,22]	>0,05	-
Jakakolwiek poprawa	Pacjenci z odpowiedzią <sup>#</sup> n (%)	28 (80%)	5 (26%)	RB=3,04 [1,58; 6,87]	<0,05	2 [2; 4]
	Pacjenci z brakiem odpowiedzi <sup>#</sup> n (%)	7 (20%)	14 (74%)	RR=0,27 [0,13; 0,54]	<0,05	2 [2; 4]

Punkt końcowy		Grupa badana Nusinersen 12 mg N=35	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=19	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Brak pogorszenia	Pacjenci z odpowiedzią <sup>#</sup> n (%)	33 (94%)	14 (74%)	RB=1,28 [1,02; 1,85]	<0,05	5 [3; 61]
	Pacjenci z brakiem odpowiedzi <sup>#</sup> n (%)	2 (6%)	5 (26%)	RR=0,22 [0,05; 0,89]	<0,05	5 [3; 61]

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; CGI - Ogólna Skala do oceny Stanu Pacjenta (ang. *Clinical Global Impression*); a) Tabela oparta na zaobserwowanych danych. % obliczono w oparciu o liczbę pacjentów na każdej wizycie, dla każdej z grup. #Definicja odpowiedzi oparta na 7-punktowej skali: znaczna poprawa – pacjenci z odpowiedzią - wynik w skali CGI ≤2 punkty; pacjenci z brakiem odpowiedzi - wynik ≥3 punktów; jakiegokolwiek poprawa – pacjenci z odpowiedzią - wynik ≤3 punkty; pacjenci z brakiem odpowiedzi; wynik ≥4 punkty; brak pogorszenia – pacjenci z odpowiedzią - wynik ≤4 punkty; pacjenci z brakiem odpowiedzi - wynik ≥5 punktów.

W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, w przypadku populacji mITT, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania znacznej poprawy stanu zdrowia, jakiegokolwiek poprawy bądź braku pogorszenia stanu zdrowia w skali CGI względem wartości początkowych, w ocenie lekarza badającego. Istotnej statystycznie różnicy w tym samym okresie obserwacji nie odnotowano również w prawdopodobieństwie uzyskania znacznej poprawy stanu zdrowia w skali CGI względem wartości początkowych w ocenie opiekunów pacjentów z SMA, po zastosowaniu nusinersenu w dawce 12 mg względem leczenia pozorowanego. W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania jakiegokolwiek poprawy bądź braku pogorszenia stanu zdrowia w skali CGI względem wartości początkowych, w ocenie opiekunów.

**Tabela 49. Skuteczność kliniczna nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – roczny wskaźnik zdarzeń niepożądanych związanych z przebiegiem SMA, roczny wskaźnik hospitalizacji związanych z przebiegiem SMA. Dane dla populacji mITT [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42	MD [95% CI]^	Wartość p*
Nieadjustowany roczny wskaźnik zdarzeń niepożądanych związanych z przebiegiem SMA <sup>a</sup>	1,565	2,123	-	-
Nieadjustowany roczny wskaźnik hospitalizacji związanych z przebiegiem SMA <sup>a</sup>	0,124	0,332	-	-

a) Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych związanych z przebiegiem SMA, odnotowanych w czasie badania dla wszystkich pacjentów, podzielona przez całkowitą liczbę pacjento-lat w okresie obserwacji. W analizie uwzględniono wszystkie zdarzenia niepożądane zaobserwowane w trakcie terapii.

W przypadku populacji mITT, w grupie pacjentów otrzymujących nusinersen w dawce 12 mg, nieadjustowany roczny wskaźnik zdarzeń niepożądanych związanych z przebiegiem SMA wynosił 1,565, zaś w grupie kontrolnej wartość dla tego wskaźnika wyniosła 2,123. Z kolei, nieadjustowany roczny wskaźnik hospitalizacji z powodu choroby, w grupie pacjentów z SMA otrzymujących nusinersen w dawce 12 mg, wynosił 0,124, natomiast w grupie kontrolnej wartość tego wskaźnika to 0,332.

### Pacjenci bezobjawowi z genetycznie potwierdzonym SMA

Wnioskodawca zidentyfikował 1 badanie kliniczne fazy 2 (NURTURE) oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję nusinersenu, u pacjentów z genetycznie potwierdzonym SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby. Na podstawie liczby kopii genu SMN2 uznano, że u pacjentów w tym badaniu najprawdopodobniej wystąpi SMA typu I lub II (65% chorych miało 2 kopie genu SMN2, natomiast 35% miało 3 kopie genu SMN2).

**Tabela 50. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – odsetek pacjentów, którzy zmarli lub wymagali stałej wentylacji. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2</i> =2 N=13	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2</i> =3 N=7	Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg N=20
Odsetek pacjentów, którzy zmarli lub wymagali stałej wentylacji <sup>a</sup> n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

a) Stałą wentylację definiowano jako inwazyjna lub nieinwazyjna wentylacja stosowana przez  $\geq 6$  godz./dobę, nieprzerwanie przez  $\geq 7$  kolejnych dni lub tracheotomia.

W momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników (31 października 2016 roku), żaden z pacjentów nie zmarł lub nie wymagał stosowania stałej wentylacji (konieczność stosowania inwazyjnej lub nieinwazyjnej wentylacji przez  $\geq 6$  godz./dobę, nieprzerwanie przez 7 dni lub tracheotomia). Jedynie 1 pacjent wymagał stosowania nieinwazyjnej wentylacji przez  $\geq 6$  godz./dobę nieprzerwanie przez  $\geq 1$  dzień (4-6 godz. przez 9 kolejnych dni) z uwagi na ciężkie zdarzenia niepożądane związane z trudnościami w oddychaniu.

**Tabela 51. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE. Dane dla populacji Efficacy Set [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	OB. [dni]	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2</i> =2	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2</i> =3	Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg
Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym, wg. sekcji 2 skali HINE <sup>a</sup> n (%)	64	9 (69%) N=13	4 (80%) N=5	13 (72%) N=18
	183	11 (100%) N=11	5 (100%) N=5	16 (100%) N=16
	302	7 (100%) N=7	4 (100%) N=4	11 (100%) N=11
	365	6 (100%) N=6	3 (100%) N=3	9 (100%) N=9
	421	5 (100%) N=5	bd	5 (100%) N=5
	Ostatnia odnotowanaw izyta		12 (92%) N=13	5 (100%) N=5

OB. – okres obserwacji; a) Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym wg. sekcji 2, w skali HINE, względem wartości początkowych, definiowanej jako: w większej liczbie ocenianych kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego poprawa niż pogorszenie (za wyjątkiem rozmyślnego chwytania), względem wartości początkowych. Poprawę definiowano jako osiągnięcie 1 punktowego wzrostu w ocenie trzymania głowy, przekręcaniu się, siedzeniu, raczkowaniu, staniu lub chodzeniu lub 2-punktowy wzrost (lub maksymalna punktacja) w zdolności do kopania (dotykanie palców u stóp) względem wartości początkowych. W przypadku zdolności do kopania, pogorszenie definiowano jako  $\geq 2$ -punktowe obniżenie oceny (lub najniższa możliwa punktacja); natomiast dla pozostałych kategorii dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego pogorszenie klasyfikowano jako  $\geq 1$ -punktowe obniżenie oceny, względem wartości początkowych.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła pozytywna odpowiedź na leczenie nusinersenem (chorzy, u których w większej liczbie kategorii ocenianych w sekcji 2 skali HINE nastąpiła poprawa niż pogorszenie) wynosił 72% w 64 dniu obserwacji, a 100% w dniach 183, 302, 365 i 421, natomiast na ostatniej wizycie - 94%.

**Tabela 52. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – zmiana średniej liczby kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych wg sekcji 2 skali HINE, względem wartości początkowych. Dane dla populacji Efficacy Set [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	OB. [dni]	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2</i> =2	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu <i>SMN2</i> =3	Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg
Zmiana średniej liczby kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych w skali HINE, względem wartości	64	1,6 (1,26) N=13	3,0 (2,55) N=5	2,0 (1,75) N=18
	183	10,0 (3,87) N=11	14,2 (3,27) N=5	11,3 (4,11) N=16

Punkt końcowy	OB. [dni]	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=2	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=3	Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg
początkowych <sup>a</sup> Średnia zmiana (SD) <sup>^</sup>	302	14,6 (4,54) N=7	18,5 (1,29) N=4	16,0 (4,10) N=11
	365	17,7 (3,61) N=6	19,3 (2,52) N=3	18,2 (3,23) N=9
	421	18,2 (3,42) N=5	bd	18,2 (3,42) N=5
	Ostatnia odnotowana wizyta	12,9 (7,27) N=13	19,0 (1,87) N=5	14,6 (6,78) N=18

OB. – okres obserwacji; ^ Wartości podane w publikacji referencyjnej; a) W przypadku, gdy na wizycie oceniany był co najmniej jeden kamień milowy rozwoju ruchowego, natomiast dla pozostałych nie przeprowadzono oceny, imputowano brakujące dane.

Średnia zmiana liczby kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych wg sekcji 2 skali HINE, osiągniętych przez pacjentów, względem wartości początkowych, wzrastała na każdej kolejnej wizycie, za wyjątkiem 421 dnia obserwacji, w czasie którego zaobserwowano niewielkie obniżenie w stosunku do 365 dnia obserwacji. U żadnego z pacjentów nie wykazano pogorszenia wyniku uzyskanego w skali HINE względem wartości wstępnych.

Ponad 50% pacjentów osiągnęło przewidywany dla wieku kamień milowy rozwoju ruchowego w skali HINE, w zakresie trzymania głowy (88%, 91% i 100%, odpowiednio 183, 302 i 365 dnia obserwacji), przekręcania się (81%, 82% i 78%, odpowiednio 183, 302 i 365 dnia obserwacji) oraz siedzenia (63%, 73% i 67% odpowiednio 183, 302 i 365 dnia obserwacji). Wszystkich 9 pacjentów, którzy ukończyli 365 dzień obserwacji, osiągnęło spodziewany w odniesieniu do wieku kamień milowy rozwoju ruchowego w kategorii zdolności do kopania i trzymania głowy, natomiast ponad 50% chorych osiągnęło kamień milowy w kategorii przekręcania się (78%), siedzenia (67%), raczkowania (56%) i chodzenia (56%). Od momentu rozpoczęcia udziału w badaniu do ostatniej odnotowanej wizyty, większość pacjentów uzyskała maksymalny wynik dla kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych w skali HINE w zakresie trzymania głowy (13/18 chorych; w tym 10/13 z liczbą kopii genu SMN2=2 oraz 5/5 z liczbą kopii genu SMN2=3), kopania (13/18 chorych; w tym 10/13 z liczbą kopii genu SMN2=2 oraz 5/5 z liczbą kopii genu SMN2=3), siedzenia (12/18 chorych; w tym 7/13 z liczbą kopii genu SMN2=2 oraz 5/5 z liczbą kopii genu SMN2=3), natomiast w przypadku samodzielnego stania (3/18 chorych, w tym 1/13 z liczbą kopii genu SMN2=2 oraz 2/5 z liczbą kopii genu SMN2=3) i samodzielnego chodzenia (2/18 chorych, w tym 0/13 z liczbą kopii genu SMN2=2 oraz 2/5 z liczbą kopii genu SMN2=3) liczba pacjentów, która uzyskała maksymalny wynik dla kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych w skali HINE była dużo niższa.

**Tabela 53. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – zmiana średniego wyniku dla funkcji motorycznych, ocenianych w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych. Dane dla populacji Efficacy Set [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	OB. [dni]	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=2	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=3	Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg
Zmiana średniego wyniku uzyskanego w skali CHOP- INTEND, względem wartości początkowych Średnia zmiana (SD) <sup>^</sup>	64	3,9 (6,2) N=13	6,8 (6,83) N=5	4,7 (6,31) N=18
	183	9,1 (6,27) N=11	8,6 (6,99) N=5	8,9 (6,27) N=16
	302	8,3 (8,98) N=7	6,5 (5,0) N=4	7,6 (7,53) N=11
	365	6,3 (12,13) N=6	11,3 (9,45) N=3	8,0 (10,98) N=9
	421	4,2 (8,93) N=5	bd	4,2 (8,93) N=5

OB. – okres obserwacji; ^ Wartości podane w publikacji referencyjnej; CHOP-INTEND - skala do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*).

W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, średni wynik dla funkcji motorycznych ocenianych w skali CHOP-INTEND wynosił 49,6 punktu, natomiast liczbę punktów 54,3; 59,9; 58,1; 58,2 i 55,2 odnotowano, odpowiednio w dniu 64, 183, 302, 365 i 421. W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, 2 pacjentów



uzyskało całkowity wynik w skali CHOP-INTEND  $\geq 60$  punktów (na 64 możliwe do zdobycia). Wzrost średniego wyniku dla funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych zarejestrowano na każdej wizycie w okresie badania. Od momentu rozpoczęcia udziału w badaniu do ostatniej wizyty, 16/18 (89%) pacjentów osiągnęło i utrzymało poprawę wyniku uzyskanego w skali CHOP-INTEND o  $\geq 4$ , a 7/18 (39%) pacjentów uzyskało najwyższy możliwy wynik (64 punkty). Zmiana łącznego wyniku uzyskanego w skali CHOP-INTEND przez pacjentów leczonych nusinersenem, względem wartości początkowych wynosiła od -7 do 22 punktów, przy czym większość chorych uzyskała poprawę o  $\geq 4$  punkty. Obniżenie łącznego wyniku dla funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND o  $>4$  punkty na ostatniej wizycie, względem wartości początkowych zaobserwowano u 1/18 pacjentów.

**Tabela 54. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – średnia liczba osiągniętych głównych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. WHO. Dane dla populacji Efficacy Set [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	OB. [dni]	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=2	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=3	Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg
Średnia liczba osiągniętych głównych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. WHO Średnia (SD)	421	5 (2,2) N=5	bd	5 (2,2) N=5
	Ostatnia odnotowana wizyta	1,4 (1,62) N=12	4,2 (1,79) N=5	2,2 (2,08) N=17

OB. – okres obserwacji.

W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, żaden z pacjentów nie osiągnął kamienia milowego rozwoju ruchowego wg. skali WHO. Średnia liczba osiąganych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg. skali WHO wzrastała od momentu rozpoczęcia udziału u badaniu; wszyscy pacjenci, którzy uzyskali „kamień milowy” wg. skali WHO zdołali go utrzymać do ostatniej wizyty w badaniu (do momentu zakończenia zbierania wyników).

**Tabela 55. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poszczególne główne kamienie milowe rozwoju ruchowego wg. WHO względem wartości początkowych. Dane dla populacji Efficacy Set [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	OB. [dni]	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=2	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=3	Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg
Odsetek pacjentów siedzących bez wsparcia n (%)	0	0 (0%) N=10	0 (0%) N=4	0 (0%) N=14
	421	5 (100%) N=5	bd	5 (100%) N=5
	Ostatnia odnotowana wizyta	7 (58%) N=12	5 (100%) N=5	12 (71%) N=17
Odsetek pacjentów raczkujących na rękach i kolanach n (%)	0	0 (0%) N=10	0 (0%) N=4	0 (0%) N=14
	421	1 (20%) N=5	bd	1 (20%) N=5
	Ostatnia odnotowana wizyta	2 (17%) N=12	4 (80%) N=5	6 (35%) N=17
Odsetek pacjentów stojących ze wsparciem n (%)	0	0 (0%) N=10	0 (0%) N=4	0 (0%) N=14
	421	3 (60%) N=5	bd	3 (60%) N=5
	Ostatnia odnotowana wizyta	5 (42%) N=12	5 (100%) N=5	10 (59%) N=17
Odsetek pacjentów chodzących ze wsparciem	0	0 (0%) N=10	0 (0%) N=4	0 (0%) N=14

Punkt końcowy	OB. [dni]	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=2	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=3	Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg
n (%)	421	1 (20%) N=5	bd	1 (20%) N=5
	Ostatnia odnotowana wizyta	2 (17%) N=12	3 (60%) N=5	5 (29%) N=17
Odsetek pacjentów stojących samodzielnie n (%)	0	0 (0%) N=10	0 (0%) N=4	0 (0%) N=14
	421	4 (80%) N=5	bd	4 (80%) N=5
	Ostatnia odnotowana wizyta	1 (8%) N=12	2 (40%) N=5	3 (18%) N=17
Odsetek pacjentów chodzących samodzielnie n (%)	0	0 (0%) N=10	0 (0%) N=4	0 (0%) N=14
	421	0 (0%) N=5	bd	0 (0%) N=5
	Ostatnia odnotowana wizyta	0 (0%) N=12	2 (40%) N=5	2 (12%) N=17

OB. – okres obserwacji.

W 421 dniu obserwacji wszyscy pacjenci leczeni nusinersenem siedzieli samodzielnie, 20% raczkowało na rękach i kolanach, 60% stało ze wsparciem, 20% chodziło ze wsparciem, 80% stało samodzielnie, jednakże żaden nie chodził bez wspomaganie. Biorąc pod uwagę dane z ostatniej odnotowanej wizyty, 71% chorych otrzymujących nusinersen siedziało samodzielnie, 35% raczkowało na rękach i kolanach, 59% stało ze wsparciem, 29% chodziło ze wsparciem, 18% stało samodzielnie, a 12% chodziło bez wsparcia. W przypadku 4 pacjentów do 6 miesiąca życia zaobserwowano objawy SMA, w 183 dniu badania (3 chorych z liczbą kopii genu SMN2=2 oraz 1 chory z liczbą kopii genu SMN2=3); wszyscy 4 pacjenci spełnili kryteria zaburzenia wzrostu (masa ciała w odniesieniu do wieku wg. wykresu WHO poniżej 5 percentyla lub obniżenie prędkości wzrostu, skutkujące obniżeniem masy ciała w odniesieniu do wieku  $\geq 2$  głównych percentyli w ciągu 6 miesięcy); 1 spośród 4 pacjentów wymagał założenia przezskórnego zgłębnika gastrostomijnego, w celu wspomaganie odżywiania. W przeciwieństwie do naturalnego przebiegu SMA, wszyscy pacjenci nadal rozwijali się i zwiększali masę ciała, oraz osiągnęli kolejne „kamienie milowe” rozwoju ruchowego, odpowiednio do swojego wieku. W przypadku 4/9 pacjentów (44%) do 13 miesiąca życia (wszyscy z liczbą kopii genu SMN2=2 lub 3) zaobserwowano objawy SMA w 365 dniu obserwacji (definiowane jako masa ciała w odniesieniu do wieku wg. wykresu WHO poniżej 5 percentyla lub obniżenie prędkości wzrostu, skutkujące obniżeniem masy ciała w odniesieniu do wieku  $\geq 2$  głównych percentyli lub nieosiągnięcie wszystkich odpowiednich do wieku „kamieni milowych” wg. skali WHO, w 13 miesiącu życia); wszyscy 4 pacjenci byli w stanie siedzieć bez wspomaganie, a 1 chory stał ze wspomaganie 365 dnia obserwacji;  $\frac{3}{4}$  pacjentów nie stało samodzielnie i nie raczkowało. Wszyscy pacjenci leczeni nusinersenem, poza jednym, przybierali na wadze w czasie udziału w badaniu, za wyjątkiem niewielkiego, przejściowego obniżenia wagi w 1. i 2. dniu obserwacji. Masa ciała każdego chorego była wyższa na ostatniej wizycie, w porównaniu do wartości początkowych. Średni przyrost masy ciała, długości ciała, obwodu głowy i klatki piersiowej pacjentów, w odniesieniu do wartości wstępnych, był obserwowany na każdej wizycie w trakcie uczestnictwa w badaniu.

**Tabela 56. Skuteczność nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – zmiana amplitudy CMAP dla nerwów: strzałkowego i łokciowego, względem wartości początkowych. Dane dla populacji Efficacy Set [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	OB. [dni]	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=2	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=3	Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg
Zmiana amplitudy CMAP nerwu łokciowego względem wartości początkowych Średnia zmiana (SD) [mV]	365	1,10 (2,189) N=6	3,33 (3,516) N=3	1,84 (2,683) N=9
Zmiana amplitudy CMAP nerwu strzałkowego względem	365	0,83 (0,925) N=4	-0,15 (2,051) N=2	0,50 (1,268) N=6

Punkt końcowy	OB. [dni]	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=2	Grupa badana Nusinersen 12 mg Liczba kopii genu SMN2=3	Wszyscy pacjenci otrzymujący nusinersen 12 mg
wartości początkowych Średnia zmiana (SD) [mV]				

OB. – okres obserwacji.

W czasie terapii nusinersenem obserwowano wzrost amplitudy CMAP dla nerwu łokciowego, względem wartości początkowych. Średnia amplituda CMAP dla nerwu strzałkowego ulegała czasowym zmianom, jednakże nie uległa obniżeniu względem wartości początkowych. U jednego pacjenta leczonego nusinersenem stwierdzono przejściową obecność przeciwciał skierowanych przeciwko nusinersenowi, jednakże na kolejnej wizycie kontrolnej wynik był negatywny.

W badaniu NURTURE dodatkowo zestawiono informacje dotyczące osiągania kamieni milowych rozwoju ruchowego przez pacjentów otrzymujących nusinersen, z wynikami uzyskanymi przez starsze, nieleczone rodzeństwo z SMA. Na 16 przeanalizowanych par: pacjent leczony nusinersenem/nieleczone rodzeństwo, chorzy otrzymujący nusinersen osiągnęli kamienie milowe rozwoju ruchowego, które były nieosiągalne dla ich nieleczonych braci/siostr z SMA. Nie odnotowano przypadku, w którym starsze rodzeństwo niepoddane terapii osiągnęło kamień milowy rozwoju ruchowego, którego nie uzyskałby leczony nusinersenem pacjent. W momencie zakończenia zbierania danych, dla 13 pacjentów otrzymujących nusinersen, w wieku 6-7 miesięcy (wiek, w którym dzieci powinny siedzieć wg. skali HINE) były dostępne wyniki z wizyty kontrolnej w dniu 183. Na 10 ocenianych par pacjent/rodzeństwo, w przypadku których nieleczone rodzeństwo nie uzyskało zdolności siedzenia, 70% chorych leczonych nusinersenem było w stanie siedzieć samodzielnie, a 30% pacjentów siedzieć ze wspomaganiami. W momencie odcięcia zbierania danych, dostępne były wyniki dla rodzeństwa od 5 leczonych pacjentów, z 421 dnia obserwacji, odpowiadającemu 14 miesiącom życia, a więc momentu, w którym wg. skali HINE dziecko powinno chodzić samodzielnie. Żaden z pacjentów leczonych nusinersenem nie był w stanie chodzić samodzielnie w 421 dniu obserwacji; jednakże 1 chory w wieku 14,1 miesiąca chodził trzymany za rękę, 2 chorych w wieku odpowiednio 14,2 miesiąca i 14,4 miesiąca odbijało się na nóżkach.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### SMA typu I (objawy choroby w wieku ≤6 miesiąca życia)

Bezpieczeństwo nusinersenu w SMA typu I oceniano w dwóch badaniach: ENDEAR (badanie RCT porównujące nusinersen z pozorowanym leczeniem) i CS3A (badanie nierandomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo technologii wnioskowanej w zależności od schematu dawkowania). W niniejszej analizie przedstawiono wyniki tylko dla randomizowanego badania ENDEAR, zaś rezultaty nierandomizowanej próby klinicznej CS3A zostały zaprezentowane w Rozdz. 14.5 AK wnioskodawcy.

Ze względu na pozytywne wyniki częściowej analizy skuteczności w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. odsetka pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym wg. sekcji 2, w skali do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (HINE), z powodów etycznych badanie ENDEAR zostało zakończone wcześniej niż to pierwotnie planowano.

Głównym źródłem danych dla badania ENDEAR są opracowania nieopublikowane w formie pełnotekstowych artykułów naukowych (Raport z Badania Klinicznego ENDEAR (dane wnioskodawcy), materiały konferencyjne oraz dane z rejestrów badań klinicznych), co stanowi ograniczenie analizy.

**Tabela 57. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Zdarzenia niepożądane ogółem	77 (96%)	40 (98%)	0,99 [0,91; 1,10]	>0,05	-
Poważne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane	70 (88%)	39 (95%)	0,92 [0,82; 1,06]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Poważne zdarzenia niepożądane	45 (56%)	33 (80%)	<b>0,70 [0,54; 0,90]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>5 [3; 16]</b>
Działania niepożądane /potencjalne działania niepożądane <sup>a</sup>	9 (11%)	6 (15%)	0,77 [0,31; 1,97]	>0,05	-
Działania niepożądane	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	61 (76%)	39 (95%)	<b>0,80 [0,69; 0,93]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>6 [4; 19]</b>
Ciężkie działania niepożądane	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Odsetek pacjentów którzy zostali wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	13 (16%)	16 (39%)	<b>0,42 [0,22; 0,78]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>5 [3; 16]</b>

a) Do działań niepożądanych/potencjalnych działań niepożądanych w grupie otrzymującej nusinersen należały: gorączka, obniżenie temperatury ciała, tachykardia, zniżenie ciśnienia krwi, zapalenie tkanki łącznej, obrzęk po procedurze podania leku, oczopląs, zapalenie naczyń krwionośnych.

W okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz niższym ryzykiem wycofania pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. W tym samym okresie obserwacji, w zakresie ryzyka wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, poważnego lub umiarkowanego zdarzenia niepożądane, działania niepożądane/potencjalnego działania niepożądane nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami. W analizowanym okresie obserwacji, w żadnej z grup nie raportowano jakichkolwiek działań niepożądanych (w tym ciężkich).

**Tabela 58. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji chorych z SMA typu I – zdarzenia niepożądane odnotowane u  $\geq 20\%$  pacjentów z grupie badanej bądź grupie kontrolnej oraz zdarzenia niepożądane odnotowane u z częstością o  $\geq 5\%$  wyższą u pacjentów z grupie badanej niż w grupie kontrolnej, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy [wg. terminologii MedDRA]	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 n (%)	RR [95% CI]*/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
<b>Zdarzenia niepożądane odnotowane u <math>\geq 20\%</math> pacjentów z grupie badanej bądź grupie kontrolnej</b>					
Gorączka	45 (56%)	24 (59%)	0,96 [0,71; 1,36]	>0,05	-
Zaparcie	28 (35%)	9 (22%)	1,59 [0,87; 3,10]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	24 (30%)	9 (22%)	1,37 [0,73; 2,70]	>0,05	-
Zapalenie płuc	23 (29%)	7 (17%)	1,68 [0,83; 3,62]	>0,05	-
Trudności w oddychaniu	21 (26%)	12 (29%)	0,90 [0,50; 1,65]	>0,05	-
Niewydolność oddechowa	20 (25%)	16 (39%)	0,64 [0,38; 1,11]	>0,05	-
Niedodma	18 (23%)	12 (29%)	0,77 [0,42; 1,45]	>0,05	-
Wymioty	14 (18%)	8 (20%)	0,90 [0,42; 1,96]	>0,05	-

Punkt końcowy [wg. terminologii MedDRA]	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 n (%)	RR [95% CI]*/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Ostra niewydolność oddechowa	11 (14%)	10 (24%)	0,56 [0,27; 1,21]	>0,05	-
Choroba refluksowa przełyku	10 (13%)	8 (20%)	0,64 [0,28; 1,48]	>0,05	-
Obniżenie saturacji tlenem	10 (13%)	10 (24%)	0,51 [0,24; 1,12]	>0,05	-
Kaszel	9 (11%)	8 (20%)	0,58 [0,25; 1,36]	>0,05	-
Zaburzenia połykania	9 (11%)	9 (22%)	0,51 [0,23; 1,18]	>0,05	-
<b>Zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością o <math>\geq 5\%</math> wyższą u pacjentów z grupy badanej niż w grupie kontrolnej</b>					
Zaparcie	28 (35%)	9 (22%)	1,59 [0,87; 3,10]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	24 (30%)	9 (22%)	1,37 [0,73; 2,70]	>0,05	-
Zapalenie płuc	23 (29%)	7 (17%)	1,68 [0,83; 3,62]	>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	15 (19%)	4 (10%)	1,92 [0,73; 5,31]	>0,05	-
Ząbkowanie	14 (18%)	3 (7%)	2,39 [0,80; 7,53]	>0,05	-
Infekcja dróg oddechowych	9 (11%)	2 (5%)	2,31 [0,60; 9,26]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	7 (9%)	0 (0%)	Peto OR=4,91 [0,98; 24,48]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	6 (8%)	1 (2%)	3,10 [0,52; 19,22]	>0,05	-
Obrzęk śluzówki górnych dróg oddechowych	6 (8%)	1 (2%)	3,10 [0,52; 19,22]	>0,05	-
Wirusowe zapalenie oskrzeli	5 (6%)	0 (0%)	Peto OR=4,78 [0,73; 31,44]	>0,05	-
Grypa	5 (6%)	0 (0%)	Peto OR=4,78 [0,73; 31,44]	>0,05	-

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; MedDRA – klasyfikacja układów i narządów.

W okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: gorączki, zaparcia, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, trudności w oddychaniu, niewydolności oddechowej, niedodmy, wymiotów, ostrej niewydolności oddechowej, choroby refluksowej przełyku, obniżenia saturacji tlenem, kaszlu, zaburzeń połykania, zapalenia nosogardzieli, ząbkowania, infekcji dróg oddechowych, infekcji dróg moczowych, zapalenia oskrzeli, obrzęku śluzówki górnych dróg oddechowych, wirusowego zapalenia oskrzeli czy grypy stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ramieniem nusinersenu a ramieniem leczenia pozorowanego.

**Tabela 59. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym – ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością >5% u pacjentów w grupie badanej, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy. [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy o ciężkim przebiegu	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>	61 (76%)	39 (95%)	<b>0,80</b> [0,69; 0,93]	<b>&lt;0,05</b>	<b>6 [4; 19]</b>
Trudności w oddychaniu	21 (26%)	8 (20%)	1,35 [0,68; 2,79]	>0,05	-
Niewydolność oddechowa	20 (25%)	16 (39%)	0,64 [0,38; 1,11]	>0,05	-
Zapalenie płuc	19 (24%)	5 (12%)	1,95 [0,83; 4,81]	>0,05	-
Niedodma	14 (18%)	4 (10%)	1,79 [0,68; 4,99]	>0,05	-
Ostra niewydolność oddechowa	11 (14%)	9 (22%)	0,63 [0,29; 1,38]	>0,05	-
Zachłystowe zapalenie płuc	8 (10%)	5 (12%)	0,82 [0,30; 2,28]	>0,05	-
Infekcja rinowirusem	7 (9%)	2 (5%)	1,79 [0,45; 7,43]	>0,05	-
Wirusowe zapalenie płuc	6 (8%)	2 (5%)	1,54 [0,38; 6,52]	>0,05	-
Infekcja dróg oddechowych	6 (8%)	1 (2%)	3,08 [0,52; 19,22]	>0,05	-
Zatrzymanie krążenia i oddychania	5 (6%)	5 (12%)	0,51 [0,17; 1,59]	>0,05	-
Zatrzymanie oddychania	5 (6%)	4 (10%)	0,64 [0,20; 2,13]	>0,05	-
Infekcje wirusowe	5 (6%)	1 (2%)	2,56 [0,42; 16,35]	>0,05	-

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej.

W okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu I nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z istotnym statystycznie obniżeniem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. W tym samym okresie obserwacji, brak istotnych statystycznie różnic między interwencją badaną a komparatorem odnotowano w zakresie wystąpienia następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych: trudności w oddychaniu, niewydolności oddechowej, zapalenia płuc, niedodmy, ostrej niewydolności oddechowej, zachłystowego zapalenia płuc, infekcji rinowirusem, wirusowego zapalenia płuc, infekcji dróg oddechowych, zatrzymania krążenia i oddychania, zatrzymania oddychania czy infekcji wirusowych. Nie odnotowano innych ciężkich zdarzeń niepożądanych, występujących u >5 pacjentów w grupie otrzymującej nusinersen. Obserwowane ciężkie zdarzenia niepożądane były typowe dla przebiegu SMA i w ocenie lekarzy nadzorujących, nie były związane z przyjmowaniem badanego leku. Zdarzenia niepożądane obserwowane w ciągu 24-72 godzin po podaniu dooportunym (dokanałowym) nie były związane ze stosowanym leczeniem lub formą podania leku, za wyjątkiem wymiotów (5% w grupie otrzymującej nusinersen vs 0% w grupie kontrolnej). Poza wymiotami, nie odnotowano innych zdarzeń niepożądanych, związanych z procedurą punkcji lędźwiowej, prawdopodobnie ze względu na wiek pacjentów uczestniczących w badaniu i brak możliwości komunikacji werbalnej.

**Tabela 60. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym – przyczyny zgonów pacjentów, w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy. [źródło: AK wnioskodawcy].**

Przyczyna zgonu	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=41 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
-----------------	---	--	-------------------------	------------	---------------

Przyczyna zgonu	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=80 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie porozowane N=41 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odsetek pacjentów, którzy zmarli	13 (16%)	16 (39%)	0,42 [0,22; 0,78]	<0,05	5 [3; 16]
<b>Przyczyny zgonów</b>					
Schorzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia <sup>a</sup>	7 (8,75%)*	12 (29,27%)*	0,30 [0,13; 0,69]	<0,05	5 [3; 16]
Schorzenia serca	2 (2,50%)*	3 (7,32%)*	0,34 [0,07; 1,66]	>0,05	-
Ogólne dolegliwości w miejscu podania	2 (2,50%)*	1 (2,44%)*	1,03 [0,14; 7,73]	>0,05	-
Schorzenia układu nerwowego	2 (2,50%)*	0 (0,00%)*	Peto OR=4,60 [0,24; 86,97]	>0,05	-

\*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej; a) W tym z powodu: niewydolności oddechowej, ostrej niewydolności oddechowej, zatrzymania oddychania, trudności w oddychaniu, aspiracji; b) Z powodu zatrzymania krążenia i oddychania; c) W tym: śmierć; ogólne pogorszenie stanu fizycznego.

W okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu, w tym ryzykiem zgonu z powodu schorzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. W tym samym okresie obserwacji, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą nusinersenu a grupą kontrolną w zakresie ryzyka zgonu z powodu schorzeń serca, ogólnych dolegliwości w miejscu podania czy schorzeń układu nerwowego. Wszystkie zgony wystąpiły w ciągu pierwszych 10 miesięcy badania. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w parametrach: biochemicznych i hematologicznych krwi, moczu, czynności życiowych, badaniach fizykalnych i neurologicznych czy elektrokardiografii, mogących mieć związek z terapią nusinersenem.

### SMA TYPU II i III (objawy choroby w wieku >6 miesiąca życia)

- końcowa analiza wyników bezpieczeństwa

Wnioskodawca zidentyfikował łącznie 3 badania oceniające bezpieczeństwo nusinersenu w populacji pacjentów, u których objawy SMA ujawniły się w wieku >6 miesiąca życia: randomizowane badanie kliniczne CHERISH (CS4), nierandomizowane badanie kliniczne CS2, oraz jego fazę przedłużoną – CS12, a także badanie opisowe Weaver 2017. Celem nierandomizowanego badania CS2 i jego kontynuacji (CS12) była ocena skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej w zależności od schematu dawkowania. W badaniu Weaver 2017 oceniano bezpieczeństwo dooponowego podania nusinersenu przy wsparciu metod obrazowania, u pacjentów po operacjach deformacji kręgosłupa. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki tylko dla randomizowanego badania CHERISH (ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji nusinersenu w populacji chorych w wieku od 2 do 12 lat), zaś rezultaty nierandomizowanych prób CS2, CS12 oraz badania opisowego Weaver 2017, są opisane w Rozdz. 14.5 AK wnioskodawcy.

**Tabela 61. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – podsumowanie zdarzeń/działania niepożądanych. Dane dla populacji Safety Set (mITT) w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie porozowane N=42 n (%)	RR [95% CI]*/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Zdarzenia niepożądane ogółem	78 (93%)	42 (100%)	0,93 [0,86; 1,04]	>0,05	-
Poważne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane	39 (46%)	23 (55%)	0,84 [0,60; 1,24]	>0,05	-
Poważne zdarzenia niepożądane	4 (5%)	3 (7%)	0,67 [0,18; 2,59]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%)	RR [95% CI]*/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Potencjalne działania niepożądane/działania niepożądane <sup>a</sup>	24 (29%)	4 (10%)	<b>3,00 [1,20; 7,80]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>6 [4; 25]</b>
Działania niepożądane <sup>a</sup>	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=4,48 [0,07; 286,49]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	14 (17%)	12 (29%)	0,58 [0,30; 1,15]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej; a) U jednego z pacjentów odnotowano wymioty po narkozie, które w ocenie lekarza oceniającego były związane z zastosowanym leczeniem.

W przypadku populacji mITT (*Safety Set*), w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ogółem), poważnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych lub ciężkich działań niepożądanych. Żaden z pacjentów zarówno z grupy otrzymującej nusinersen jak i z grupy kontrolnej nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Natomiast, w tym samym okresie obserwacji stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych/działania niepożądanych.

**Tabela 62. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – poszczególne zdarzenia niepożądane (nazewnictwo zgodne z preferowaną terminologią MedDRA), odnotowane u  $\geq 20\%$  pacjentów z grupie badanej bądź grupie kontrolnej oraz zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością o  $\geq 5\%$  wyższą u pacjentów z grupie badanej niż w grupie kontrolnej w ciągu 72 godzin od procedury podania leku. Dane dla populacji *Safety Set*, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%)	RR [95% CI]*/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
<b>Zdarzenia niepożądane odnotowane u <math>\geq 20\%</math> pacjentów z grupie badanej bądź grupie kontrolnej</b>					
Gorączka	36 (43%)	15 (36%)	1,2 [0,77; 1,97]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	25 (30%)	19 (45%)	0,65 [0,42; 1,06]	>0,05	-
Ból głowy	24 (29%)	3 (7%)	<b>4,00 [1,41; 12,12]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>5 [3; 14]</b>
Wymioty	24 (29%)	5 (12%)	<b>2,40 [1,05; 5,82]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>7 [4; 89]</b>
Ból pleców	21 (25%)	0 (0%)	<b>Peto OR=5,96 [2,22; 16,05]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>5 [3; 7]</b>
Kaszel	21 (25%)	9 (21%)	1,17 [0,61; 2,34]	>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	20 (24%)	15 (36%)	0,67 [0,39; 1,17]	>0,05	-
<b>Zdarzenia niepożądane odnotowane u z częstością o <math>\geq 5\%</math> wyższą u pacjentów z grupy badanej niż w grupie kontrolnej w ciągu 72 godzin od procedury podania leku</b>					
Ból pleców	19 (23%)	0 (0%)	<b>Peto OR=5,77 [2,06; 16,17]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>5 [4; 8]</b>



Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%)	RR [95% CI]*/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
<b>Ból głowy</b>	22 (26%)	1 (2%)	<b>11,00 [2,05; 63,58]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>5 [3; 9]</b>
<b>Wymioty</b>	12 (14%)	1 (2%)	<b>6,00 [1,08; 35,57]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>9 [5; 123]</b>
<b>Krwawienie z nosa</b>	4 (5%)	0 (0%)	Peto OR=6,65 [0,57; 37,14]	>0,05	-

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej.

W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, w przypadku populacji mITT (Safety Set), stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z brakiem znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia gorączki, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu, zapalenia nosogardzieli czy krwawienia z nosa. Natomiast, w tym samym okresie obserwacji, w zakresie ryzyka wystąpienia wymiotów, bólu pleców czy bólu głowy wyniki były istotne statystycznie na niekorzyść nusinersenu. Stosowanie interwencji badanej względem interwencji kontrolnej wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia krwawienia z nosa w ciągu 72 godzin od procedury podania leku oraz z istotnym statystycznie większym ryzykiem wystąpienia wymiotów, bólu pleców czy bólu głowy, w ciągu 72 godzin od procedury podania leku po stronie nusinersenu. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych była związana z przebiegiem SMA, wiekiem pacjentów lub procedurą punkcji lędźwiowej

**Tabela 63. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, w którejkolwiek z grup. Dane dla populacji Safety Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy (końcowa analiza danych) [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
<b>Zapalenie płuc</b>	2 (2%)	6 (14%)	<b>0,17 [0,04; 0,69]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>9 [4; 36]</b>
<b>Grypa</b>	0 (0%)	2 (5%)	<b>0,05 [0,00; 0,93]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>22 [7; 465]</b>
<b>Kamienia kałowe<sup>a</sup></b>	0 (0%)	2 (5%)	<b>Peto OR=0,05 [0,00; 0,93]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>22 [7; 465]</b>
<b>Trudności w oddychaniu</b>	2 (2%)	2 (5%)	0,50 [0,09; 2,78]	>0,05	-
<b>Odwodnienie</b>	0 (0%)	2 (5%)	<b>Peto OR=0,05 [0,00; 0,93]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>22 [7; 465]</b>

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej; a) Fekaloma.

W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, w przypadku populacji *Safety Set*, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich trudności w oddychaniu natomiast z istotnym statystycznie obniżeniem ryzyka wystąpienia: ciężkiego zapalenia płuc, grypy, kamieni kałowych czy odwodnienia. Nie zaobserwowano negatywnego wpływu terapii nusinersenem na liczbę płytek krwi, funkcje nerek czy aktywność enzymów wątrobowych.

- częściowa analiza wyników bezpieczeństwa

Tabela 64. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych. Dane dla populacji Safety Set (mITT) w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%)	RR [95% CI]*/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Zdarzenia niepożądane ogółem	78 (93%)	42 (100%)	0,93 [0,86; 1,04]	>0,05	-
Poważne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane	35 (42%)	20 (48%)	0,88 [0,59; 1,34]	>0,05	-
Poważne zdarzenia niepożądane	4 (5%)	3 (7%)	0,67 [0,18; 2,59]	>0,05	-
Potencjalne działania niepożądane/działania niepożądane	25 (30%)	3 (7%)	<b>4,17 [4,18; 12,60]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>5 [3; 13]</b>
Działania niepożądane	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=4,48 [0,07; 286,49]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	12 (14%)	11 (26%)	0,55 [0,27; 1,13]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej.

W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, w przypadku *Safety Set* (mITT), stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ogółem), poważnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych lub ciężkich działań niepożądanych. Żaden z pacjentów zarówno z grupy otrzymującej nusinersen jak i z grupy kontrolnej nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Natomiast, w tym samym okresie obserwacji, stosowanie nusinersenu, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych/działań niepożądanych.

Tabela 65. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – poszczególne zdarzenia niepożądane (nazewnictwo zgodne z preferowaną terminologią), odnotowane u  $\geq 20\%$  pacjentów z grupie badanej bądź grupie kontrolnej, zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością o  $\geq 5\%$  wyższą u pacjentów z grupie badanej niż w grupie kontrolnej oraz zgony. Dane dla populacji Safety Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
<b>Zdarzenia niepożądane odnotowane u <math>\geq 20\%</math> pacjentów z grupie badanej bądź grupie kontrolnej</b>					
Infekcja górnych dróg oddechowych	23 (27%)	16 (38%)	0,72 [0,43; 1,22]	>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	17 (20%)	15 (36%)	0,57 [0,32; 1,02]	>0,05	-
Kaszel	20 (24%)	9 (21%)	1,11 [0,57; 2,24]	>0,05	-
Gorączka	33 (39%)	15 (36%)	1,10 [0,69; 1,82]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Wymioty	21 (25%)	4 (10%)	2,63 [1,04; 7,05]	<0,05	7 [4; 135]
Ból pleców	21 (25%)	0 (0%)	Peto OR=5,96 [2,22; 16,05]	<0,05	5 [3; 7]
Ból głowy	23 (27%)	3 (7%)	3,83 [1,35; 11,64]	<0,05	5 [4; 17]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	12 (14%)	11 (26%)	0,55 [0,27; 1,13]	>0,05	-
<b>Zdarzenia niepożądane odnotowane u z częstością o <math>\geq 5\%</math> wyższą u pacjentów z grupy badanej niż w grupie kontrolnej</b>					
Wymioty	21 (25%)	4 (10%)	2,63 [1,04; 7,05]	<0,05	7 [4; 135]
Ból pleców	21 (25%)	0 (0%)	Peto OR=5,96 [2,22; 16,05]	<0,05	5 [3; 7]
Ból głowy	23 (27%)	3 (7%)	3,83 [1,35; 11,64]	<0,05	5 [4; 17]
Krwawienie z nosa	6 (7%)	0 (0%)	Peto OR=4,77 [0,84; 26,97]	>0,05	-
<b>Inne</b>					
Zgony	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych podanych w publikacji referencyjnej.

W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, w przypadku populacji Safety Set, stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia nosogardzieli, kaszlu, gorączki, ciężkich zdarzeń niepożądanych czy krwawienia z nosa. Żaden z pacjentów zarówno z grupy otrzymującej nusinersen jak i z grupy kontrolnej nie zmarł w czasie trwania badania. Natomiast, w tym samym okresie obserwacji, stosowanie nusinersenu, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia wymiotów, bólu pleców czy bólu głowy. Żadne z odnotowanych zdarzeń niepożądanych nie było w ocenie lekarza badającego związane z zastosowanym leczeniem, natomiast niektóre dolegliwości np. ból głowy, pleców czy nudności miały związek z procedurą punkcji lędźwiowej. Nie odnotowano klinicznie istotnych nieprawidłowości w parametrach biochemicznych krwi, parametrach hematologicznych, moczu, czynnościach życiowych, badaniach fizykalnych i neurologicznych, lub elektrokardiogramie, związanych ze stosowaniem nusinersenu.

**Tabela 66. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, w którejkolwiek z grup. Dane dla populacji Safety Set, w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Zapalenie płuc	2 (2%)	5 (12%)	0,20 [0,05; 0,86]	<0,05	11 [5; 101]
Grypa	0 (0%)	2 (5%)	0,05 [0,00; 0,93]	<0,05	22 [7; 465]
Trudności w oddychaniu	2 (2%)	2 (5%)	0,50 [0,09; 2,78]	>0,05	-
Odwodnienie	0 (0%)	2 (5%)	Peto OR=0,05 [0,00; 0,93]	<0,05	22 [7; 465]

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej.

W okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, w przypadku populacji Safety Set, stosowanie w populacji pacjentów z SMA typu II, III nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich trudności w oddychaniu natomiast z istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) obniżeniem ryzyka wystąpienia: ciężkiego zapalenia płuc, grypy czy odwodnienia.

**Tabela 67. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w porównaniu z leczeniem pozorowanym w populacji pacjentów z SMA typu II, III – zdarzenia niepożądane występujące z  $\geq 5\%$  częstością w grupie otrzymującej nusinersen, w ciągu 72 godzin od procedury punkcji lędźwiowej. Dane dla populacji Safety Set [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=84 n (%)	Grupa kontrolna Leczenie pozorowane N=42 n (%)	RR [95% CI]*/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Ból pleców	19 (23%)	0 (0%)	Peto OR=5,77 [2,06; 16,17]	<0,05	5 [4; 8]
Ból głowy	22 (26%)	1 (2%)	11,00 [2,05; 63,58]	<0,05	5 [3; 9]
Wymioty	11 (13%)	1 (2%)	5,50 [0,98; 32,77]	>0,05	-
Krwawienie z nosa	4 (5%)	0 (0%)	Peto OR=4,65 [0,57; 37,14]	>0,05	-

\*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej.

Stosowanie nusinersenu w dawce 12 mg, w porównaniu z leczeniem pozorowanym wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia bólu głowy lub bólu pleców, natomiast brakiem istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia wymiotów bądź krwawienia z nosa, w ciągu 72 godzin od wykonania procedury punkcji lędźwiowej.

#### Pacjenci bezobjawowi z genetycznie potwierdzonym SMA

Wnioskodawca zidentyfikował 1 badanie kliniczne fazy 2 (NURTURE) oceniające bezpieczeństwo i tolerancję nusinersenu, u pacjentów z genetycznie potwierdzonym SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby. Na podstawie liczby kopii genu SMN2 uznano, że u pacjentów w tym badaniu najprawdopodobniej wystąpi SMA typu I lub II (65% chorych miało 2 kopie genu SMN2, natomiast 35% miało 3 kopie genu SMN2).

**Tabela 68. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=20 n (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	16 (80%)
Poważne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane	11 (55%)
Poważne zdarzenia niepożądane	2 (10%)
Zdarzenia niepożądane mogące mieć związek ze stosowanym leczeniem <sup>a</sup>	3 (15%)
Zdarzenia niepożądane mogące mieć związek z punkcją lędźwiową	5 (25%)
Działania niepożądane	0 (0%)
Działania niepożądane związane z punkcją lędźwiową	5 (25%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	6 (30%)
Ciężkie działania niepożądane	0 (0%)

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=20 n (%)
Zgon	0 (0%)
Przerwanie/zakończenie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	0 (0%)

a) W tym: osłabienie mięśni i trudności związane z podnoszeniem się (utrzymaniem masy ciała); hiperrefleksja i tachykardia; gorączka; wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), wzrost liczby leukocytów, limfocytów i eozynofiliów.

Spośród pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa (listopad 2016) 16/20 (80%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, najczęściej o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia; 3 pacjentów doświadczyło zdarzeń/działań niepożądanych, które w ocenie lekarza badającego mogły mieć związek ze stosowaną terapią, natomiast u 5 (25%) pacjentów zaobserwowano zdarzenia/działania niepożądane związane w ocenie lekarza badającego z procedurą punkcji lędźwiowej; 6 pacjentów doświadczyło co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego (1 chory - zapalenie oskrzeli, zakrzepienie, zapalenie płuc; 1 - infekcja dróg moczowych; 1 - zaburzenie rozwoju, 1 - gorączka; 1 - wzdęcie brzucha, trudności w oddychaniu, odwodnienie i 1 - infekcja rinowirusem). Żaden z pacjentów nie zrezygnował z udziału w badaniu i nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, jak również żaden pacjent nie doświadczył ciężkich zdarzeń niepożądanych ze skutkiem śmiertelnym w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni. Do działań niepożądanych związanych, w ocenie lekarza badającego, z procedurą punkcji lędźwiowej należały: dyskomfort i krwiak podtwardówkowy (u 1 pacjenta); zespół popunkcyjny, krwiak rdzenia kręgowego i nadciśnienie (u 1 pacjenta); krwiak zewnątrzoponowy, trudności z podnoszeniem się, tachykardia i osłabienie mięśni (u 1 pacjenta); krwawienie zewnątrzoponowe, krwotok podpajęczynówkowy, hiperrefleksja i tachykardia (u 1 pacjenta), obrzek pozabiegowy (u 1 pacjenta). Wszystkie działania niepożądane związane z procedurą punkcji lędźwiowej zostały wyleczone.

**Tabela 69. Profil bezpieczeństwa nusinersenu w populacji pacjentów z SMA, przed wystąpieniem pierwszych objawów – podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych, wg. nazewnictwa zgodnego z klasyfikacją układów i narządów oraz preferowaną terminologią. Dane dla populacji mITT, w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni [źródło: AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=20 n (%)
<b>Zdarzenia niepożądane wg. nazewnictwa zgodnego z klasyfikacją układów i narządów</b>	
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	13 (65%)
Zaburzenia związane ze skórą i tkanką podskórną	9 (45%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8 (40%)
Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania	6 (30%)
Schorzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6 (30%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 (20%)
<b>Zdarzenie niepożądane zgodnie z preferowaną terminologią</b>	
Infekcje górnych dróg oddechowych	8 (40%)
Gorączka	5 (25%)
Zapalenie nosogardzieli	4 (20%)
Zapalenie ucha środkowego	3 (15%)
Kaszel	3 (15%)

Punkt końcowy	Grupa badana Nusinersen 12 mg N=20 n (%)
Grypa	3 (15%)
Przekrwienie (obrzęk) błony śluzowej nosa	3 (15%)
Biegunka	3 (15%)

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych wg. nazewnictwa zgodnego z klasyfikacją układów i narządów, raportowanych w czasie leczenia nusinersenem należały: infekcje i zakażenia pasożytnicze (65%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (45%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (40%), ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania (60%), schorzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (30%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (20%). Do zdarzeń niepożądanych występujących u >3 pacjentów otrzymujących nusinersen, zgodnie z preferowaną terminologią należały: infekcje górnych dróg oddechowych (40%), gorączka (25%), zapalenie nosogardzieli (20%), zapalenie ucha środkowego (15%), kaszel (15%), grypa (15%), przekrwienie błony śluzowej nosa (15%), biegunka (15%) w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni. Ponadto, w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni, w przypadku 14 pacjentów odnotowano wzrost liczby eozynofiliów, w większości łagodny (500-1500 eozynofiliów/ $\mu$ l). W tym samym okresie obserwacji, spośród 11 pacjentów z prawidłowymi wartościami i co najmniej 1 oceną wartości kinazy kreatynowej po rozpoczęciu leczenia, u 9 pacjentów zaobserwowano wzrost wartości kinazy kreatynowej w trakcie co najmniej 1 wizyty kontrolnej; większość odnotowanych przypadków była przemijająca. Nie odnotowano natomiast, klinicznie istotnych zmian w parametrach hematologicznych, biochemicznych krwi, moczu, koagulacji, czynności życiowych czy elektrokardiogramów, związanych z przyjmowaniem nusinersenu.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca w ramach dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku przedstawił informacje z badań CS1 / CS10 oraz z publikacji Mercuri 2017. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań wymagających przedstawienia.

##### **Dodatkowe publikacje dotyczące bezpieczeństwa – badania CS1 i CS10**

Badania CS1 i CS10 (Chiriboga 2013, Chiriboga 2016, Darras 2013, Haché 2016, Swoboda 2013, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01780246>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01494701>) nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej, ponieważ stosowano w nich inne (niższe) dawki nusinersenu, niż zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spinraza.

W otwartym, prospektywnym, czteroramiennym badaniu fazy 1 o akronimie CS1 analizowano bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę oraz wstępną skuteczność kliniczną nusinersenu w populacji pacjentów w wieku od 2 do 14 lat, z pełnoobjawowym i genetycznie potwierdzonym SMA, typu II lub III. Uczestnicy badania (n=28) zostali przydzieleni do jednej z 4 grup doświadczalnych, w których otrzymali pojedynczą dawkę nusinersenu, podawaną dooponowo (dokanałowo): 1 mg (N=6), 3 mg (N=6), 6 mg (N=6) lub 9 mg (N=10). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, wyniki badania fizykalnego/neurologicznego, czynności życiowych, parametry badań laboratoryjnych, elektrokardiografia) zbierano 7 lub 29 dnia u pacjentów, którzy otrzymali nusinersen w dawce 1 mg lub 3 mg oraz 7 lub 29 i 85 dnia u chorych, którzy otrzymali nusinersen w dawce 6 mg lub 9 mg. Po 9-14 miesiącach od momentu podania pierwszej dawki nusinersenu, pacjenci mieli możliwość uczestniczenia w otwartej, przedłużonej fazie badania o akronimie CS10, w której otrzymali kolejną pojedynczą dawkę leku (6 mg lub 9 mg). Chorzy uczestniczący w badaniu CS1, a następnie w badaniu CS10 (badanie CS10 ukończyło 18 pacjentów) mieli wykonane łącznie 3 punkcje lędźwiowe: podczas pierwszej i trzeciej podawany był nusinersen, natomiast podczas drugiej punkcji pobierano jedynie płyn mózgowo-rdzeniowy do badania.

W badaniu o akronimie CS1 nie raportowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii nusinersenem. Łącznie 89% pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych, w większości o łagodnym stopniu nasilenia, a jedynie 5 chorych w umiarkowanym

stopniu nasilenia. Zestawienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych u pacjentów otrzymujących nusinersen zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 70. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych, raportowanych z częstością >10% (czyli >2 chorych) u pacjentów przyjmujących nusinersen [źródło: AK wnioskodawcy].**

Zdarzenie niepożądane	Wszyscy pacjenci przyjmujący nusinersen N=28 % (liczba zdarzeń)	Nusinersen 1 mg N=6 % (liczba zdarzeń)	Nusinersen 3 mg N=6 % (liczba zdarzeń)	Nusinersen 6 mg N=6 % (liczba zdarzeń)	Nusinersen 9 mg N=10 % (liczba zdarzeń)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane	0	0	0	0	
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	89% (72)	100% (25)	67% (15)	100% (11)	90% (21)
Ból głowy	39% (12)	67% (4)	0	50% (3)	40% (5)
Zespół popuncyjny	21% (7)	17% (2)	33% (2)	33% (2)	10% (1)
Ból pleców	18% (7)	33% (2)	33% (4)	0	10% (1)
Gorączka	14% (4)	17% (1)	0	17% (1)	20% (2)
Zaparcie	11% (3)	33% (2)	17% (1)	0	0
Infekcja górnych dróg oddechowych	11% (5)	0	17% (1)	17% (1)	10% (3)
Nudności	11% (3)	17% (1)	33% (2)	0	0
Wymioty	11% (3)	17% (1)	33% (2)	0	0

Dwa zdarzenia niepożądane były prawdopodobnie związane z terapią nusinersenem: łagodna parestezja u pacjenta z grupy otrzymującej nusinersen w dawce 1 mg oraz palpacje u chorego z grupy przyjmującej badany lek w dawce 3 mg; w obu przypadkach dolegliwości ustąpiły samoistnie. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w czynnościach życiowych, wynikach badań fizykalnych/neurologicznych, wynikach badań laboratoryjnych lub elektrokardiografii. Nie stwierdzono obecności przeciwciał skierowanych przeciwko nusinersenowi, w okresie 9-14 miesięcy po zastosowaniu pojedynczej dawki.

W publikacji Hache i wsp. 2016 oceniano działania niepożądane związane ze sposobem podawania nusinersenu – punkcją lędźwiową, u pacjentów uczestniczących w badaniu o akronimie CS1 i jego przedłużonej fazie - CS10.

**Tabela 71. Podsumowanie zdarzeń/działań niepożądanych, raportowanych z częstością >10% (czyli >2 chorych) u pacjentów przyjmujących nusinersen [źródło: AK wnioskodawcy].**

Zdarzenia/działania niepożądane	Pierwsza punkcja <sup>a</sup> lędźwiowa (N=28) n (%)	Druga punkcja <sup>b</sup> lędźwiowa (N=27) n (%)	Trzecia punkcja <sup>a</sup> lędźwiowa (N=18) n (%)	Wszystkie punkcje lędźwiowe łącznie (73) n (%) <sup>c</sup>
Pacjenci raportujący >1 działanie/zdarzenie niepożądane	9 (32%)	8 (30%)	6 (33%)	23 (32%)
Ból głowy	4 (14%)	4 (15%)	1 (6%)	9 (12%)
Ból pleców	2 (7%) <sup>c</sup>	3 (11%)	3 (17%)	8 (11%)
Zespół popuncyjny	5 (18%) <sup>c</sup>	1 (4%)	1 (6%)	7 (10%)
Nudności	2 (7%)	0	0	2 (3%)
Ból w miejscu punkcji	1 (4%)	1 (4%)	0	2 (3%)
Parestezja	1 (4%)	0	0	1 (1%)
Ból kończyn	0	1 (4%)	0	1 (1%)
Nudności związane z procedurą	0	0	1 (6%)	1 (1%)
Ból związany z procedurą	0	0	1 (6%)	1 (1%)
Wymioty	1 (4%)	0	0	1 (1%)
Reakcja w miejscu punkcji	1 (4%)	0	0	1 (1%)
Odwodnienie	1 (4%)	0	0	1 (1%)
Niedociśnienie	0	0	1 (6%)	1 (1%)

- a) Podczas pierwszej i trzeciej punkcji lędźwiowej podawany był nusinersen; b) Podczas drugiej punkcji lędźwiowej pobierano jedynie płyn mózgowo-rdzeniowy do badania; c) Łączna liczba zdarzeń/działań niepożądanych podczas wszystkich 73 wykonanych punkcji lędźwiowych; c) Uczestnicy raportujący >1 działanie niepożądane po każdej punkcji lędźwiowej byli liczeni jedynie raz dla danej punkcji lędźwiowej.

W 67% przypadków ból głowy występował od 12 do 72 godzin, natomiast ból pleców od 1 godziny do 48 godzin po punkcji lędźwiowej. Zespół popunkcyjny u 50% pacjentów wystąpił między 12 a 48 godziną od nakłucia lędźwiowego, a u pozostałych chorych po 72 godzinach. Analiza komplikacji związanych z punkcją lędźwiową, przeprowadzona w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na rozmiar igły punkcyjnej, wiek, typ SMA wykazała, że ból głowy, pleców oraz zespół popunkcyjny występuje częściej w przypadku użycia igły G21 lub G22, u starszych dzieci (8-14 lat) i u dzieci z SMA typu III.

Analizując wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badań o CS1 i CS10 należy mieć na uwadze, że:

- stosowano w nich dawki nusinersenu niższe od dawki zarejestrowanej w charakterystyce produktu leczniczego Spinraza;
- schemat podawania nusinersenu (pojedyncza dawka lub dłuższe odstępy czasowe pomiędzy kolejnymi dawkami), różni się od schematu rekomendowanego w charakterystyce produktu leczniczego Spinraza;

stąd raportowane działania/zdarzenia niepożądane w wyżej wymienionych badaniach mogą być niemiernodajne.

#### Dodatkowe publikacje dotyczące bezpieczeństwa – Mercuri 2017

Zidentyfikowano i omówiono poniżej opracowanie wtórne Mercuri 2017 (opisane w postaci abstraktu i posteru konferencyjnego), w którym przedstawiono zintegrowaną analizę wyników dotyczących bezpieczeństwa z 8 badań dedykowanych nusinersenowi (zakończonych bądź będących w toku): NURTURE, CS3A, ENDEAR, CS1, CS2, CS10, CS12 oraz CHERISH.

Populacja uwzględniona w zintegrowanej analizie obejmowała łącznie pacjentów z SMA (wszystkie typy), leczonych nusinersenem przez łącznie 355 pacjentolat (mediana otrzymanych dawek analizowanej interwencji: 4) **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały zdarzenia związane z układem oddechowym, ból głowy, wymioty i ból pleców, a więc dolegliwości typowe dla przebiegu SMA bądź procedury punkcji lędźwiowej. U pacjentów z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby obserwowano mniej zdarzeń niepożądanych niż u pacjentów z pełnoobjawową chorobą w momencie diagnozy **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

W badaniu ENDEAR, w grupie otrzymującej nusinersen 13 (16%) pacjentów zmarło, w porównaniu do 16 (39%) w grupie kontrolnej – najczęstszą przyczyną zgonów były schorzenia układu oddechowego (odpowiednio u 9% vs 29%).

U pacjentów leczonych nusinersenem nie zaobserwowano istotnych nieprawidłowości w parametrach badań klinicznych, w tym związanych z funkcją wątroby czy nerek. W badaniach ENDEAR i CHERISH:

- nie zaobserwowano przypadków trwałej lub poważnej trombocytopenii jak również przypadków jakiegokolwiek krwawienia związanego z obniżeniem liczby płytek krwi u pacjentów leczonych nusinersenem;
- odsetek pacjentów z proteinurią był podobny w grupach badanych i kontrolnych, w przypadku, gdy obecność potencjalnie zakłócających wyniki badań bakterii, azotynów czy esterazy leukocytów była wykluczona. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

**Tabela 72. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych notowanych w ramach zintegrowanej analizy bezpieczeństwa (w tabeli przedstawiono dane łącznie dla wszystkich pacjentów otrzymujących nusinersen w 8 badaniach) [źródło: AK wnioskodawcy].**

Zdarzenia/działania niepożądane	Wszyscy pacjenci leczeni nusinersenem N=260 Z badań: NURTURE, ENDEAR, CS3A, CS1, CS2, CS10, CS12, CHERISH n (%)
Zgon <sup>a</sup>	17 (7%)
Zdarzenia niepożądane, prowadzące do przerwania udziału w badaniu	16 (6%)
Działania niepożądane	1 (<1%)
Najczęściej występujące zdarzenie niepożądane Liczba zdarzeń/liczba pacjentów	2995/247 (95%)
<b>Zdarzenie niepożądane według klasyfikacji organów</b>	



Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	145 (56%)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	203 (78%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	137 (53%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	75 (29%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	138 (53%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	99 (38%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	99 (38%)
Zaburzenia układu nerwowego	79 (30%)
Nieprawidłowości w wynikach badań (laboratoryjnych, fizykalnych, czynności życiowych itp.)	44 (17%)
Zaburzenia serca	33 (13%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	32 (12%)
Zaburzenia układu immunologicznego	28 (11%)
<b>Zdarzenia niepożądane występujące u &gt;10% pacjentów, zgodnie z preferowaną terminologią</b>	
Gorączka	113 (43%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	94 (36%)
Zapalenie nosogardzieli	58 (22%)
Wymioty	55 (21%)
Ból głowy	52 (20%)
Zaparcia	50 (19%)
Ból pleców	45 (17%)
Kaszel	44 (17%)
Zapalenie płuc	41 (16%)
Zadurzenia oddychania	31 (12%)
Skolioza	29 (11%)
Biegunka	27 (10%)
Niewydolność oddechowa	27 (10%)
Zespół popunkcyjny	26 (10%)
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane<sup>b</sup></b>	
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	102 (39%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	69 (27%)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	77 (30%)
Zaburzenia serca	12 (5%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	12 (5%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9 (3%)
Zaburzenie ogólne i stany w miejscu podania	9 (3%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	6 (2%)
Nieprawidłowości w wynikach badań (laboratoryjnych, fizykalnych, czynności życiowych itp.)	3 (1%)
Zaburzenia układu nerwowego	3 (1%)
Zaburzenia naczyniowe	2 (<1%)
Zaburzenia układu immunologicznego	1 (<1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 (<1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 (<1%)

- a) Zgony raportowano w badaniach z udziałem pacjentów z SMA typu I (początek objawów w wieku niemowlęcym); były one typowe dla przebiegu tej postaci SMA i w ocenie lekarza badającego nie były związane z terapią nusinersenem; b) Prowadzące do zgonu/zwiększenia ryzyka zgonu, hospitalizacji/przedłużenia hospitalizacji, powodujące znaczną niepełnosprawność.

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

##### ChPL Spinraza

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa produktu leczniczego Spinraza oparto na dwóch badaniach klinicznych fazy III z udziałem niemowląt i dzieci, cierpiących na SMA oraz na badaniach prowadzonych metodą próby otwartej z udziałem niemowląt, u których rozpoznano SMA na podstawie badań genetycznych, ale u których nie wystąpiły jeszcze objawy oraz niemowląt i dzieci chorujących na SMA. Spośród 260 pacjentów, którzy otrzymywali produkt Spinraza przez maksymalnie 4 lata, 154 pacjentów otrzymywało leczenie przez okres co najmniej 1 roku.

Działania niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym

Ocenę częstotliwości działań niepożądanych oparto na następujących założeniach: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ); częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 73. Działania niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym na poziomie odcinka CS4 z częstością występowania przynajmniej 5% większą u pacjentów leczonych produktem leczniczym Spinraza w porównaniu z efektami leczenia pozorowanego (fikcyjne podanie leku) [źródło: AK wnioskodawcy].**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin MedDRA	Kategoria częstości dla produktu medycznego Spinraza®, N=84
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty*	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców*	Bardzo często

\*Działania niepożądane uznane za związane z nakłuciem lędźwiowym. Wymienione zdarzenia można uznać jako objawy zespołu popunkcyjnego.

##### Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

Działania niepożądane ujawnione podczas stosowania produktu leczniczego Spinraza w okresie po wprowadzeniu do obrotu. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Spinraza obserwowano powikłania związane z nakłuciem lędźwiowym, w tym poważne zakażenie, takie jak zapalenie opon mózgowych. Częstość występowania tych działań jest nieznaną, ponieważ zostały one zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.

##### Opis wybranych działań niepożądanych

Zaobserwowano działania niepożądane związane z podaniem produktu leczniczego Spinraza przez nakłucie lędźwiowe. Większość z nich odnotowano w przeciągu 72 godzin po zabiegu. Częstość występowania oraz stopień ciężkości tych zdarzeń były podobne do oczekiwanych po nakłuciu lędźwiowym. Podczas badań klinicznych produktu leczniczego Spinraza nie zaobserwowano poważnych powikłań nakłucia lędźwiowego, takich jak poważne zakażenia.

Częstości występowania niektórych częstych działań niepożądanych związanych z nakłuciem lędźwiowym (np. ból głowy lub pleców) nie można ocenić w populacji niemowląt, u których stosowany jest produkt leczniczy Spinraza, ze względu na ograniczone możliwości komunikacyjne w tej grupie wiekowej.

##### Immunogenność

Przeprowadzono ocenę immunogenności nusinersenu u 229 pacjentów, u których określono obecność przeciwciał swoistych względem leku (ADA, ang. anti-drug antibodies) w osoczu przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia. Ogólnie częstość pojawiania się ADA była mała. U 13 (6%) pacjentów w czasie leczenia pojawiły się ADA, z czego u 2 osób pojawienie się przeciwciał miało charakter przejściowy, natomiast u 5 pacjentów obecność przeciwciał miała charakter trwały, a u 6 pacjentów nie została potwierdzona. Nie pojawił się widoczny wpływ ADA na odpowiedź kliniczną, zdarzenia niepożądane lub profil farmakokinetyczny nusinersenu.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Spinraza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania nie zostały ustalone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów należących do tej grupy należy uważnie obserwować.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Spinraza u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Spinraza nie jest metabolizowany przez system enzymów cytochromu P450 w wątrobie, dlatego jest mało prawdopodobne, aby konieczne było dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Zabieg nakłucia lędźwiowego

Z zabiegiem nakłucia lędźwiowego może wiązać się wystąpienie działań niepożądanych (np. bólu głowy, bólu płuców, wymiotów). Podanie leku tą drogą może być obarczone trudnościami u bardzo młodych pacjentów i u pacjentów ze stwierdzoną skoliozą. Lekarz może rozważyć wykorzystanie badania ultrasonograficznego lub innych technik obrazowania przy dooponowym podaniu produktu leczniczego Spinraza.

#### Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Po podaniu innych oligonukleotydów antysensowych drogą podskórną lub dożylną obserwowano zaburzenia krzepnięcia krwi i małopłytkowość, w tym – przypadki ciężkiej postaci ostrej małopłytkowości. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, zaleca się przeprowadzenie badań laboratoryjnych płytek krwi oraz wskaźników krzepnięcia przed podaniem produktu leczniczego Spinraza.

#### Nefrotoksyczność

Po podaniu innych oligonukleotydów antysensowych zarówno drogą podskórną lub dożylną obserwowano nefrotoksyczność. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, zaleca się oznaczenie białka w moczu (najlepiej w pierwszej porannej próbce moczu). Przy uporczywie utrzymującym się dużym stężeniu białka w moczu należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań.

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Badania *in vitro* wykazały, że nusinersen nie indukuje metabolizmu przebiegającego z udziałem CYP450 ani nie jest jego inhibitorem. Badania *in vitro* wskazują, że prawdopodobieństwo występowania interakcji z nusinersenem związanych z kompetycyjnym wiązaniem z białkami osocza albo kompetycją z transporterami lub ich hamowaniem jest małe.

### Wpływ na płodność, ciążę i laktację

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania nusinersenu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Spinraza w czasie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nusinersen/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/niemowlęcia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Spinraza, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

## Płodność

W badaniach toksyczności u zwierząt nie stwierdzono wpływu na płodność u samców i samic. Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu na płodność ludzi.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Spinraza nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania związanych z wystąpieniem działań niepożądanych. W razie przedawkowania należy zapewnić leczenie podtrzymujące, konsultację ze specjalistą -pracownikiem służby zdrowia oraz uważną obserwację stanu klinicznego pacjenta.

## Interakcje

Badania *in vitro* wskazały, że nusinersen nie indukuje ani nie hamuje metabolizmu na drodze oksydacji za pośrednictwem enzymów CYP450, a tym samym nie powinien wchodzić w interakcje z innymi produktami leczniczymi wykorzystującymi te szlaki metaboliczne. Nusinersen nie jest substratem ani inhibitorem ludzkich transporterów BCRP, glikoproteiny P, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 lub BSEP.

## Charakterystyka określonych populacji pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie badano farmakokinetyki nusinersenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Nie można dokładnie ocenić wpływu zaburzeń czynności wątroby lub nerek jako zmiennych towarzyszących w modelu farmakokinetyki populacyjnej, ze względu na rzadkie występowanie pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie ujawniły wyraźnej korelacji pomiędzy klinicznymi markerami biochemicznymi wątroby i nerek, a zmiennością międzyosobniczą.

Rasa

Większość pacjentów uczestniczących w badaniach było rasy kaukaskiej. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że wpływ rasy na farmakokinetykę nusinersenu jest mało prawdopodobny.

## Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzano długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny możliwego działania rakotwórczego nusinersenu.

Mutagenność

Nusinersen nie wykazał działania genotoksycznego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzono podając nusinersen podskórnym myszom i królikom. Nie zaobserwowano wpływu na płodność samców lub samic, na rozwój zarodka i płodu ani na rozwój w okresie przed urodzeniem i po urodzeniu.

Toksykologia

W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych (14 tygodni i 53 tygodnie) dooportunowo młodym makakom nusinersen był dobrze tolerowany. Wyjątkiem był ostry, przejściowy brak odruchów z dolnej części rdzenia kręgowego, który występował przy największej dawce w każdym badaniu (3 lub 4 mg na dawkę, co odpowiada 30 lub 40 mg na dawkę dooportunową u pacjentów). Te działania obserwowano w ciągu kilku godzin po podaniu dawki i na ogół ustępowały one w ciągu 48 godzin.

W trwającym 53 tygodnie badaniu polegającym na dooportunowym podawaniu nusinersenu makakom do 14-krotności zalecanej rocznej klinicznej dawki podtrzymującej nie obserwowano żadnych działań toksycznych.

**Komunikaty URPL** – na stronie internetowej URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Spinraza (nusinersen).

## Dokumenty EMA - EPAR Spinraza

Na stronach internetowych EMA odnaleziono również Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) oraz Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Spinraza. W zakresie bezpieczeństwa nusinersenu, do najczęstszych działań niepożądanych (obserwowanych u >1 osoby na 10) należą ból głowy i ból pleców; jednakże u niemowląt nie można ocenić tych działań niepożądanych ze względu na brak możliwości komunikacji werbalnej. Uważa się, że powyższe działania niepożądane są związane z podaniem dooponowym (dokanałowym) nusinersenu. Analiza dostępnych danych wykazała korzystny profil bezpieczeństwa nusinersenu. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych była typowa dla przebiegu SMA lub wieku pacjentów. U niemowląt z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem objawów klinicznych (presymptomatycznym SMA) raportowano mniej zdarzeń niepożądanych, niż u niemowląt z pełnoobjawowym SMA, co wynikało z ich lepszego stanu zdrowia w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, który utrzymywał się podczas stosowania nusinersenu. W randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z SMA z początkiem choroby w wieku niemowlęcym ryzyko zgonu było znacznie niższe u chorych otrzymujących nusinersen, w porównaniu z grupą kontrolną. Dobry profil bezpieczeństwa nusinersenu wykazano również w badaniach prowadzonych z udziałem pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się w wieku późniejszym (SMA typu II, III) **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

## Komunikaty FDA

Na stronach FDA odnaleziono następujące dokumenty dotyczące bezpieczeństwa stosowania nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza) u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni: Ulotkę dla pacjentów zawierającą najważniejsze informacje o leku, a także Przegląd dotyczący oceny i ograniczenia ryzyka stosowania leku oraz Raport podsumowujący korzyści oraz ryzyko stosowania nusinersenu. Szczegóły odnalezionych dokumentów przedstawiono poniżej.

## Ulotka informacyjna dla pacjentów

W ulotce informacyjnej do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, występujących u co najmniej 20% pacjentów przyjmujących nusinersen (Spinrazę), z częstością o minimum 5% wyższą w porównaniu do chorych w grupie kontrolnej zaliczono infekcje dolnych, górnych dróg oddechowych oraz zaparcia. W ostrzeżeniach i specjalnych środkach ostrożności zwrócono uwagę na ryzyko wystąpienia krwawień, związanych z trombocytopenią (obniżeniem liczby płytek krwi) oraz zaburzeniami krzepnięcia krwi, a także toksycznego uszkodzenia nerek. Przed rozpoczęciem leczenia nusinersenem jak i przed przyjęciem każdej kolejnej dawki terapii, zalecana jest kontrola poziomu płytek krwi, przeprowadzenie testu krzepliwości krwi (czas protrombinowy) oraz ilościowe oznaczenie białka w moczu.

Zdarzenia niepożądane związane z terapią nusinersenem opierają się na wynikach badań klinicznych przeprowadzonych na łącznie 173 pacjentach w różnym wieku i z różnymi typami SMA, spośród których 120 chorych było eksponowanych na działanie leku przez co najmniej 6 miesięcy, a 83 przez minimum 1 rok.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, obejmujące niedodmę, występowały częściej u pacjentów otrzymujących nusinersen (14%), w porównaniu z chorymi w grupie kontrolnej (5%). Z uwagi na to, że do badania zostały włączone niemowlęta, należy mieć na uwadze, że w analizie bezpieczeństwa nie zostały uwzględnione działania niepożądane raportowane werbalnie.

**Tabela 74. Zdarzenia niepożądane raportowane u co najmniej 5% pacjentów przyjmujących nusinersen (Spinrazę) i występujące z częstością wyższą o minimum 5% w odniesieniu do grupy kontrolnej (leczenie pozorowane). Dane pochodzące z kontrolowanego badania klinicznego przeprowadzonego w populacji niemowląt z objawami SMA [źródło: AK wnioskodawcy].**

Zdarzenia/działania niepożądane	Spinraza® 12 mg <sup>a</sup> N=80 (%)	Leczenie pozorowane N=41 (%)
Infekcja dolnych dróg oddechowych <sup>b</sup>	43	29
Infekcja górnych dróg oddechowych <sup>c</sup>	39	34
Zaparcia	30	22
Ząbkowanie	14	7
Obrzmienie śluzówki górnych dróg oddechowych	6	2
Aspiracja	5	2
Infekcja ucha	5	2
Skolioza	5	2

W otwartych badaniach klinicznych, u pacjentów przyjmujących nusinersen raportowano ponadto: pojedynczy poważny przypadek hiponatremii, dwa przypadki wystąpienia wysypki (czerwonych plam-owrzodzeń) na skórze kończyn. Spinraza może przyczyniać się do redukcji wzrostu u niemowląt (długości ciała); nie wiadomo czy wpływ na wzrost jest odwracalny po zaprzestaniu terapii.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach otwartych z udziałem dzieci przyjmujących nusinersen należały: ból głowy (50%), ból pleców (41%), zespół popunkcyjny (41%). Większość wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych występowała w ciągu 5 dni po punkcji lędźwiowej.

### Raport dotyczące przeglądu i oceny ryzyka stosowania Spinrazy

Bezpieczeństwo stosowania nusinersenu oceniano w populacji łącznie 173 chorych z kontrolowanych i niekontrolowanych badań, otrzymujących wnioskowaną interwencję; 83 pacjentów było eksponowanych na działanie nusinersenu przez co najmniej 1 rok, a 54 przez minimum 2 lata.

Około 15% (12/80) pacjentów zmarło w grupie leczonej nusinersenem, natomiast w grupie kontrolnej 32% (13/41) chorych; 17/25 zgonów spowodowanych było zaburzeniami ze strony układu oddechowego. W ocenie klinicznego recenzenta ds. bezpieczeństwa, odnotowane zgony były związane z komplikacjami wynikającymi z przebiegu SMA (za wyjątkiem pacjenta, w przypadku którego przyczyna śmierci była niejasna).

Ciężkie zdarzenia niepożądane, które w większości przypadków były związane z przebiegiem SMA raportowano u 70% pacjentów leczonych nusinersenem i u 80% chorych z grupy kontrolnej. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych, występujących odpowiednio w grupie otrzymującej nusinersen i grupie kontrolnej, należały: trudności w oddychaniu (24% vs 24%), niewydolność oddechowa (21% vs 24%), zapalenie płuc (18% vs 10%), ostra niewydolność oddechowa (14% vs 17%), niedodma (14% vs 5%), zachłystowe zapalenie płuc (8% vs 10%), infekcje rinowirusem (8% vs 5%), wirusowe zapalenie płuc (6% vs 2%), zatrzymanie krążenia i oddychania (6% vs 7%).

Zdarzenia niepożądane związane z procedurą punkcji lędźwiowej obejmowały przede wszystkim ból pleców (17%), zespół popunkcyjny (12%, w tym 2/21 przypadków skategoryzowano jako ciężkie), ból głowy (12%), wymioty (9%), nudności (5%). Większość zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem dooponowym (dokanałowym) raportowano u dzieci z SMA, którego objawy ujawniły się w późniejszym wieku; niemowlęta z uwagi na niezdolność od komunikacji werbalnej, nie mogły sygnalizować niepokojących objawów. U niemowląt z SMA przed ujawnieniem pierwszych objawów, do działań niepożądanych związanych z nieudanymi próbami punkcji lędźwiowej należały krwiak rdzenia kręgowego, krwotok zewnątrzoponowy, krwotok podpajęczynówkowy rdzenia kręgowego, krwiak nadtwardówkowy, krwiak podtwardówkowy.

Zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA SOC, 10% pacjentów otrzymujących nusinersen i 5% chorych z grupy kontrolnej doświadczyło zaburzeń neurologicznych. U 2 pacjentów leczonych nusinersenem, neurologiczne zdarzenia niepożądane zakwalifikowano jako ciężkie, jednakże w opinii klinicznego recenzenta ds. bezpieczeństwa nie były one związane ze stosowaną interwencją. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Nieprawidłowości w parametrach badań laboratoryjnych, obserwowane w badaniu o akronimie CS3B:

- obniżoną liczbą płytek krwi wykazano u 11% pacjentów z grupy leczonej nusinersenem, w porównaniu z 0% chorych w grupie kontrolnej;
- proteinurią wykazano u 33% pacjentów z grupy leczonej nusinersenem, w porównaniu z 5% chorych w grupie kontrolnej;
- obniżonym poziomem wodorowęglanów w surowicy u 67% pacjentów w grupie leczonej nusinersenem (32/48 pacjentów, u których przeprowadzono badanie poziomu wodorowęglanów);
- obniżony poziom sodu we krwi (hiponatremię), wymagającą leczenia wykazano u 2% (1 chory) pacjentów w grupie otrzymującej nusinersen, w porównaniu z 0% chorych w grupie kontrolnej;
- wzrostem poziomu aminotransferazy alaninowej trzykrotnie powyżej górnej granicy normy wykazano u 4% (2/55) pacjentów w grupie otrzymującej nusinersen, w porównaniu z 0% (0/25) chorych w grupie kontrolnej.

### Przegląd korzyści i ryzyka stosowania nusinersenu (Spinrazy)

W ramach raportu dotyczącego przeglądu i oceny ryzyka stosowania nusinersenu zidentyfikowano kilka problemów dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji. Problemy te nie przewyższają korzyści wynikających z terapii nusinersenem, ale należy je uwzględnić wraz z odpowiednimi zaleceniami, w informacji dla lekarzy przepisujących lek.

Kwestie te obejmują:

- ryzyko krwawień – trombocytopenię raportowano u 11% pacjentów otrzymujących nusinersen w porównaniu z 0% chorych w grupie kontrolnej; na podstawie wyników z bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa stwierdzono że 2% pacjentów otrzymujących nusinersen miało liczbę płytek krwi <100 000  $\mu$ l. Trombocytopenia może zwiększać ryzyko wystąpienia krwawień po punkcji lędźwiowej, stąd też zalecane jest wykonanie testów na krzepliwość krwi przed rozpoczęciem terapii nusinersenem jak i przed podaniem kolejnych dawek leku;
- toksyczne uszkodzenie nerek – nusinersen akumuluje się w nerkach, podobnie jak inne leki z grupy antysensownych oligonukleotydów. W badaniu o akronimie CS3B 33% pacjentów otrzymujących nusinersen miało podwyższony poziom białka w moczu, w porównaniu z 20% chorych z grupy kontrolnej (fikcyjne podanie leku). U dzieci z później występującymi objawami SMA, przyjmujących nusinersen przez średnio 34 miesiące, u 69% zaobserwowano podwyższenie poziomu białka w moczu. Raportowano potencjalny związek terapii innymi oligonukleotydami z śmiertelnym kłębuszkowym zapaleniem nerek, jednakże takich przypadków nie odnotowano w czasie leczenia nusinersenem. Zaleca się oznaczenie poziomu białka w moczu przed rozpoczęciem terapii nusinersenem jak i przed podaniem każdej kolejnej dawki leku;
- hiponatremię – raportowano pojedynczy przypadek wystąpienia przedłużającej się, poważnej hiponatremii u pacjenta przyjmującego nusinersen. Zalecany jest postmarketingowy monitoring pod kątem ciężkich przypadków hiponatremii;
- wpływ na wzrost – w badaniu o akronimie CS3B u pacjentów leczonych nusinersenem zaobserwowano obniżony wzrost, w porównaniu z grupą kontrolną;
- wysypkę i zapalenie naczyń krwionośnych – raportowano 3 przypadki zapalenia naczyń krwionośnych (w tym 1 przypadek udaru niedokrwiennego mózgu prawdopodobnie związanego z zapaleniem naczyń krwionośnych), mogących mieć związek z terapią nusinersenem. W 2 przypadkach terapia nusinersenem była kontynuowana, a wysypka wyleczona.
- neurotoksyczność – w badaniach na małpach zaobserwowano ryzyko wystąpienia neurotoksyczności, jednakże w badaniach klinicznych u pacjentów z SMA nie wykazano takiej korelacji;
- wpływ na wątrobę – nusinersen jest deponowany w wątrobie, stąd ma potencjał hepatotoksyczny. W badaniu o akronimie CS3B, niewielki wzrost ALT zaobserwowano u 4% pacjentów otrzymujących nusinersen, w porównaniu z 0% w grupie kontrolnej. Wzrost poziomu ALT i AST może również pochodzić od mięśni szkieletowych. Zalecany jest postmarketingowy monitoring pod kątem ciężkich przypadków hepatotoksyczności.

Przeciwciała skierowane przeciwko nusinersenowi wykazano u 5 pacjentów, jednakże nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych związanych z ich obecnością. Zalecane jest przeprowadzenie badań, mających na celu ustalenie, czy w czasie terapii nusinersenem pojawiają się przeciwciała skierowane przeciwko natywnemu dwuniciowemu DNA.

W badaniu o akronimie CS3B u 5% pacjentów przyjmujących nusinersen odnotowano wydłużenie skorygowanego odstępu QT powyżej 500 milisekund i wzrost o poniżej 60 ms względem wartości początkowych, w porównaniu z brakiem takich przypadków w grupie kontrolnej. Wpływ terapii nusinersenem na repolaryzację serca, mierzoną wydłużeniem skorygowanego odcinka QT jest trudny do ustalenia

### 4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca zidentyfikował 3 **opracowania wtórne** dotyczące zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów ze SMA: Zanetta 2010, Paton 2017 oraz Corey 2016.

W pracy **Zanetta 2010** przeprowadzono przegląd obecnie prowadzonych bądź planowanych badań klinicznych z zastosowaniem terapii molekularnej, w leczeniu pacjentów z SMA. W publikacji nie oceniono i nie przedyskutowano jakości włączonych badań, nie oszacowano błędu publikacji, a najważniejsze wyniki przedstawiono w formie opisowej. Wyniki uwzględnionego w ramach przeglądu systematycznego Zanetta 2014 badania klinicznego I fazy, z zastosowaniem nusinersenu w dawkach 1, 3, 6 lub 9 mg, u dzieci w wieku 2-12 lat z SMA wskazują na średnią poprawę funkcji motorycznych o 3,1 pkt. w skali HFMSE względem wartości początkowych (zmiana o 17,6%) oraz ustabilizowanie wyników CMAP, świadczące o braku pogorszenia funkcji motoneuronów i wzrost liczby jednostek motorycznych w mięśniu (MUNE), ocenianych po 85 dniach od podania leku. Największą poprawę funkcji motorycznych obserwowano po aplikacji dawki 9 mg (najwyższej spośród uwzględnionych w badaniu). W opracowaniu stwierdzono brak istotnych

działań/zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu pojedynczej dawki 9 mg oraz dobrą tolerancję sposobu podania leku (podanie dooponowe). Również wstępne wyniki badania klinicznego fazy I z zastosowaniem nusinersenu (dawki 6 i 9 mg) w populacji dzieci z SMA wskazują na średnią poprawę funkcji motorycznych o 5,75 pkt. w skali HFMSE względem wartości początkowych, w okresie do 14 miesięcy po zastosowaniu pojedynczej dawki 9 mg. Opracowanie zostało przyjęte do druku w 2013 roku, a więc przed rejestracją i rozpoczęciem rekrutacji do randomizowanych badań klinicznych ENDEAR i CHERISH. Opracowaniu Zanetta 2010 przyznano 4 punkty w skali AMSTAR.

Celem opracowania **Paton 2017** był przegląd dostępnych danych dotyczących zastosowania nusinersenu w leczeniu SMA. Uwzględnionych w tym przeglądzie systematycznym wyniki badań I, II i III fazy wskazują na istotną skuteczność nusinersenu w zakresie poprawy funkcji motorycznych, która nie jest obserwowana u pacjentów z naturalnym przebiegiem SMA. Ponadto nusinersen w znaczny sposób wydłuża życie pacjentów z SMA typu I. Procedura punkcji lędźwiowej, podczas której podawany jest nusinersen jest stosunkowo dobrze tolerowana przez pacjentów, a ewentualne dolegliwości bólowe z nią związane szybko ustępują. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia oraz miała związek z wiekiem dzieci oraz samym przebiegiem SMA. Opracowaniu Paton 2017 przyznano 4 punkty w skali AMSTAR

Publikacja **Corey 2016** dotyczyła wykorzystania antysensownych oligonukleotydów (ASO) w leczeniu różnych schorzeń, ze szczególnym uwzględnieniem chorób neurologicznych. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w badaniach klinicznych I i II fazy, z zastosowaniem nusinersenu u pacjentów z SMA wskazały, że w populacji chorych z SMA, w wieku 2-14 lat (N=28), otrzymujących nusinersen w dawce 9 mg, uzyskano poprawę funkcji motorycznych w skali HFMSE. Z kolei wstępne wyniki badania z udziałem niemowląt z SMA (N=20), leczonych nusinersenem wykazały znaczną poprawę stanu zdrowia pacjentów, przejawiającą się uzyskaniem nowych etapów rozwoju ruchowego, które są nieosiągalne w przypadku naturalnego przebiegu choroby: samodzielnego siedzenia (N=8); stania (N=5) czy chodzenia (N=2). Nusinersen jest ponadto dobrze tolerowany przez chorych, a obserwowane zdarzenia niepożądane mają zazwyczaj łagodny lub umiarkowany charakter. Praca Corey 2016 uzyskała 2 punkty w skali AMSTAR.

Wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych są zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej.

Wyniki niniejszej analizy klinicznej oparto głównie o badania kliniczne: ENDEAR (badanie randomizowane dotyczące zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów ze SMA typu I), CHERISH (badanie randomizowane dotyczące zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów ze SMA typu II) oraz NURTURE (badanie o niższej wiarygodności, prospektywne, jednoramienne dotyczące zastosowania nusinersenu u pacjentów z genetycznie potwierdzonym rdzeniowym zanikiem mięśni, przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby).

### **SMA typu I (badanie ENDEAR)**

Wyniki AK w zakresie skuteczności nusinersenu w populacji pacjentów chorych na SMA typu I wykazały, że w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu względem pozorowanego leczenia, wiązało się z istotnie statystycznie (1) wyższą szansą na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg sekcji 2 skali HINE; (2) wyższą szansą na uzyskanie  $\geq 2$  punktowej poprawy w zakresie kopania wg sekcji 2 skali HINE; (3) wyższą szansą na uzyskanie  $\geq 1$  punktowej poprawy w zakresie trzymania głowy, przekręcania się, siedzenia i raczkowania wg sekcji 2 skali HINE; (4) wyższą szansą na uzyskanie pełnej kontroli trzymania głowy i pełnej kontroli w zakresie rozmyślnego chwytania; (5) większą średnią liczbą osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego; (6) mniejszym ryzykiem zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji; (7) mniejszym ryzykiem zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji w subpopulacji pacjentów, u których czas trwania SMA był krótszy od mediany dla wszystkich pacjentów; (8) wyższym prawdopodobieństwem polepszenia funkcji motorycznych o  $\geq 4$  punkty w skali CHOP-INTEND oraz poprawy funkcji motorycznych o  $\geq 1$  punkt w skali CHOP-INTEND; (9) niższym ryzykiem pogorszenia funkcji motorycznych o  $\geq 4$  punkty w skali CHOP-INTEND, poprawy funkcji motorycznych o  $\geq 1$  punkt w skali CHOP-INTEND, pogorszeniem funkcji motorycznych o  $\geq 1$  punkt w skali CHOP-INTEND; (10) niższym ryzykiem pogorszenia funkcji motorycznych o  $\geq 4$  punkty w skali CHOP-INTEND oraz pogorszeniem funkcji motorycznych o  $\geq 1$  punkt w skali CHOP-INTEND; (11) zwiększeniem średniej poprawy funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND; (12) wyższą szansą na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi w zakresie amplitudy CMAP; (13) zwiększeniem prawdopodobieństwa wzrostu lub utrzymania wartości  $\geq 1$  mV średniej amplitudy złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia (CMAP) dla nerwu strzałkowego oraz łokciowego; (14) niższym przyrostem długości ciała. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic między nusinersenem a leczeniem pozorowanym wykazano w zakresie: (1) szansy na uzyskanie  $\geq 1$  punktowej poprawy w zakresie stania oraz chodzenia



wg sekcji 2 skali HINE; (2) szanse na uzyskanie pełnej kontroli w zakresie siedzenia, kopania, przekręcania się, raczkowania, stania, chodzenia wg sekcji 2 skali HINE; (3) ryzyka konieczności stosowania stałej wentylacji, ryzyka zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji w subpopulacji pacjentów, u których czas trwania SMA był dłuższy od mediany dla wszystkich pacjentów; (4) rocznego wskaźnika ciężkich zdarzeń oddechowych, rocznego wskaźnika hospitalizacji; (5) średniego czasu wyrażonego w %, przez jaki pacjenci wymagali wspomagania oddychania; (6) zmiany obwodu ramienia, klatki piersiowej, głowy, zmiany stosunku obwodu głowy do obwodu klatki piersiowej, masy ciała względem wartości początkowych.

Wyniki AK w zakresie bezpieczeństwa nusinersenu w populacji pacjentów chorych na SMA typu I wykazały, że w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, stosowanie wielokrotnych dawek ocenianego leku względem pozorowanego leczenia, więzało się z istotnie statystycznie (1) niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; (2) niższym ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu i zgonu z powodu schorzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; (3) niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych, tetencji wydzieliny oskrzelowej; (4) niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego zakończenia leczenia: zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, niewydolności oddechowej; (5) wyższym ryzykiem wystąpienia infekcji i zakażeń pasożytniczych w ciągu 72 godzin od podania nusinersenu. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie, m.in.: ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych (ogółem), poważnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych/potencjalnych działań niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych; (2) ryzyka wystąpienia: gorączki, zaparcia, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, trudności w oddychaniu; (3) ryzyka wystąpienia następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych: ciężkich trudności w oddychaniu, niewydolności oddechowej, niedodmy, zapalenia płuc, ciężkiej niewydolności oddechowej; (4) ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego zakończenia leczenia: zaburzeń sercowych; (5) ryzyka wystąpienia w okresie 72 godzin od podania nusinersenu następujących zdarzeń niepożądanych: zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, urazów, zatruc i powikłań poproceduralnych; (6) ryzyka zgonu z powodu schorzeń serca, ogólnych schorzeń i stanów w miejscu podania, schorzeń układu nerwowego.

Należy podkreślić, że badanie ENDEAR obejmujące populację SMA typu I zostało zakończone wcześniej niż planowano (nie wszyscy pacjenci otrzymali pełne leczenie) ze względu na pozytywne wyniki z zakresu skuteczności, co mogło skutkować utratą danych i krótszym okresem na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa nusinersenu. Konsekwencją wcześniejszej terminacji może być brak mocy statystycznej niezbędnej do wychwycenia różnic w drugorzędowych punktach końcowych i w analizach podgrup. Zastosowanie populacji non-ITT (non-intention-to-treat) w analizie głównej, brak właściwej kontroli wielokrotnych testów statystycznych oraz możliwość nieumyślnego odślepienia badacza stanowią dodatkowe ograniczenia, które mogły mieć wpływ na jakość okresowych danych. Na uwagę zasługuje fakt, że większa liczba pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej nusinersen miała bardziej nasilone objawy SMA, niż pacjenci w grupie kontrolnej. Ponadto, z uwagi na to, że badanie było prowadzone w grupie niemowląt, niemożliwa była ocena części punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa raportowanych werbalnie. W badaniu ENDEAR oceniano złożone punkty końcowe, które uważane są za mniej wiarygodne niż pojedyncze punkty końcowe. Agencja zwraca uwagę, że do badania ENDEAR głównie kwalifikowani byli pacjenci z liczbą kopii SMN2 równą 2 (99% pacjentów włączonych do badania miało 2 kopie SMN2), natomiast wnioskowany program lekowy nie ma ograniczeń względem liczby kopii genu SMN2.

### **SMA typu II lub III (analiza końcowa badania CHERISH)**

Wyniki AK w zakresie skuteczności nusinersenu w populacji pacjentów chorych na SMA typu II lub III wykazały, że w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu względem pozorowanego leczenia, więzało się z istotnie statystycznie (1) lepszą oceną funkcji motorycznych w skali HFMSE; (2) większą szansą na uzyskanie poprawy funkcji motorycznych o  $\geq 3$  punkty w skali HFMSE; (3) wyższą średnią liczbą osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg WHO, w przeliczeniu na pacjenta; (4) lepszą oceną sprawności kończyn górnych w skali RULM. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic między nusinersenem a leczeniem pozorowanym wykazano w zakresie proporcji pacjentów, którzy osiągnęli nowy kamień milowy rozwoju ruchowego wg WHO oraz odsetka pacjentów chodzących ze wsparciem oraz stojących samodzielnie.

Wyniki AK w zakresie bezpieczeństwa nusinersenu w populacji pacjentów chorych na SMA typu II lub III wykazały, że w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu względem pozorowanego leczenia, więzało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia (1) potencjalnych działań niepożądanych/działań niepożądanych, bólu pleców, bólu głowy i wymiotów;

(2) niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: zapalenia płuc, kamieni kałowych, grypy i odwodnienia. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic zaobserwowano w zakresie (1) ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych czy przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; (2) ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: gorączki, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu czy zapalenia nosogardzieli; (3) ryzyka wystąpienia w ciągu 72 godzin od procedury punkcji lędźwiowej krwawienia z nosa.

Na etapie weryfikacji zgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi Agencja zwróciła uwagę, że „do przeglądu włączono natomiast badania uwzględniające odmierne dawkowanie, które nie jest zgodne ze schematem PICO, a co za tym idzie z ChPL oraz wnioskowanym programem lekowym.” Powyższa uwaga odnosiła się m.in. do badania CHERISH i dotyczyła różnic interwałów pomiędzy dawkami. W złożonych przez Wnioskodawcę uzupełnieniach wyjaśniono, że „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). (...) W oparciu o (...) 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.” Z uwagi na stanowisko EMA oraz fakt, że badanie CHERISH to jedyne dostępne randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nusinersenu w populacji pacjentów z SMA typu II i III, Agencja uznała włączenie badania CHERISH do przeglądu systematycznego za zasadne.

Należy podkreślić, że badanie CHERISH obejmujące pacjentów chorych na SMA typu II lub III zostało zakończone wcześniej niż planowano (nie wszyscy pacjenci otrzymali pełne leczenie), ze względu na pozytywne wyniki z zakresu skuteczności. Istotnym ograniczeniem jest brak publikacji pełnotekstowych dotyczących wyników badania CHERISH - końcowe wyniki badania CHERISH przedstawione jedynie w postaci materiałów konferencyjnych. W badaniu oceniano złożone punkty końcowe, które uważane są za mniej wiarygodne niż pojedyncze punkty końcowe. Należy zaznaczyć, że w omawianej próbie klinicznej brakujące dane dla pacjentów były uzupełniane metodą wielokrotnej imputacji. Wnioskodawca odnotował, że odstępy pomiędzy poszczególnymi dawkami nusinersenu różniły się od zalecanych w ChPL – były dłuższe, co mogło nieznacznie obniżyć skuteczność analizowanej interwencji. Zdaniem Agencji, potwierdzenie zależności między dawką leku a skutecznością wymaga kolejnych badań, a dłuższe odstępy między dawkami mogły jednak wpłynąć na poprawę profilu bezpieczeństwa. W przypadku badania CHERISH 88% pacjentów miało 3 kopie SMN2 a 8% 2 kopie SMN2, zatem tylko ok. 4% pacjentów miało inną niż 2 lub 3 liczbę kopii genu SMN2.

### **Pacjenci bezobjawowi z genetycznie potwierdzonym SMA**

Wyniki dla tej populacji pochodzą z badania o niższej wiarygodności; jednoramiennego, bez grupy kontrolnej, a dostępne wyniki dotyczą częściowej analizy danych z badania przedstawionego dla mniejszej liczby pacjentów (N=20), niż zakładano zrekrutować (N=25). Ponadto, brak jest publikacji pełnotekstowej zawierającej wyniki z tej próby klinicznej. Z uwagi na to, że badanie było prowadzone z grupie niemowląt, niemożliwa była ocena części punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa raportowanych werbalnie.

Wyniki AK w zakresie skuteczności nusinersenu w populacji bezobjawowej z genetycznie potwierdzonym SMA wykazały, że stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu w populacji presymptomatycznych pacjentów z SMA (zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby) spowodowało, że (1) żaden z pacjentów nie zmarł lub nie wymagał stałej wentylacji w czasie uczestnictwa w badaniu; (2) u wszystkich chorych nastąpiła poprawa w większości kategorii kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych w skali HINE w 183, 302, 365 i 421 dniu obserwacji; (3) nastąpił wzrost średniej liczby osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego w skali HINE, względem wartości początkowych o 18,2 w 421 dniu obserwacji; (4) 88%, 91% i 100% pacjentów osiągnęło przewidywany dla wieku kamień rozwoju milowego w skali HINE w kategorii kontroli trzymania głowy odpowiednio 183, 302 i 365 dnia obserwacji; (5) 81%, 82% i 78% osiągnęło przewidywany dla wieku kamień rozwoju milowego w skali HINE w kategorii siedzenia, odpowiednio 183, 302 i 365 dnia obserwacji; (6) 72% (13/18) chorych uzyskało maksymalny wynik w skali HINE w zakresie kontroli trzymania głowy, 72% (13/18) w zakresie kopania, 67% (12/18) w siedzeniu, 17% (3/18) w staniu a 11% (2/18) w samodzielnym chodzeniu w momencie ostatniej odnotowanej wizyty; (7) średnia poprawa funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND wynosiła 4,2 punktu w 421 dniu obserwacji; (8) 89% (16/18) pacjentów osiągnęło i utrzymało poprawę funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, a 39% (7/18) pacjentów uzyskało najwyższy możliwy wynik; obniżenie łącznego wyniku w skali

CHOP-INTEND o >4 punkty na ostatniej odnotowanej wizycie, względem wartości początkowych zaobserwowano jedynie u 5,5% (1/18) pacjentów; (9) średnia liczba osiągniętych głównych kamieni milowych rozwoju ruchowego według skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wynosiła 5, u chorych otrzymujących nusinersen w dawce 12 mg, w 421 dniu obserwacji; (10) 100% pacjentów siedziało bez wsparcia, 20% pacjentów raczkowało, 60% pacjentów stało ze wsparciem, 20% pacjentów chodziło ze wsparciem, 80% pacjentów stało samodzielnie, natomiast żaden nie chodził samodzielnie w 421 dniu obserwacji; (11) u 4 pacjentów w czasie obserwacji stwierdzono objawy świadczące o SMA; (12) średni wzrost amplitudy CMAP dla nerwu łokciowego wynosił 1,84 mV, natomiast dla nerwu strzałkowego 0,5 mV w 365 dniu obserwacji, względem wartości początkowych. Dodatkowo, na 16 przeanalizowanych par obejmujących pacjenta leczonego nusinersenem i starsze nieleczone rodzeństwo, chorzy otrzymujący nusinersen osiągnęli kamienie milowe rozwoju ruchowego, które były nieosiągalne dla ich nieleczonych braci/siostr z SMA. Nie odnotowano przypadku, w którym starsze rodzeństwo niepoddane terapii osiągnęło kamień milowy rozwoju ruchowego, którego nie uzyskałby pacjent leczony nusinersenem.

Wyniki AK w zakresie bezpieczeństwa nusinersenu w populacji bezobjawowej z genetycznie potwierdzonym SMA wykazały, że stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu w populacji pacjentów z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby, w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni spowodowało, że (1) u 80% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, u 55% poważne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane, u 10% poważne zdarzenia niepożądane, u 15% zdarzenia niepożądane mogące mieć związek ze stosowanym leczeniem, u 25% zdarzenia niepożądane mogące mieć związek z punkcją lędźwiową, u 30% ciężkie zdarzenia niepożądane; (2) u żadnego z pacjentów nie wystąpiły działania niepożądane ani ciężkie działania niepożądane; (3) żaden pacjent nie zmarł jak i żaden chory nie przerwał terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; (4) 65% pacjentów doświadczyło infekcji/zakażeń pasożytniczych, 45% zaburzeń związanych ze skórą i tkanką podskórną, 40% zaburzeń żołądkowo-jelitowych, 30% ogólnych zaburzeń w miejscu podania leku, u 30% wystąpiły schorzenia układu oddechowego/klatki piersiowej/śródpiercia a 20% zaburzeń metabolizmu i odżywiania; (5) u 40% chorych odnotowano infekcje górnych dróg oddechowych, u 25% gorączkę, u 20% zapalenie nosogardzieli, u 15% zapalenie ucha środkowego, u 15% - kaszel, grypę, obrzęk błony śluzowej nosa czy biegunkę.

Wnioskodawca zwrócił uwagę na fakt, że brak jest badań randomizowanych porównujących bezpośrednio nusinersen w populacji pacjentów z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów. Należy zatem podkreślić, że decyzja o leczeniu pacjentów presymptomatycznych SMA nie ma podstaw w postaci dowodów z badań o wyższej wiarygodności. Ponadto, niektóre dane literaturowe wskazują, że osoby z potwierdzoną mutacją SMN1 mogą przez wiele lat (lub w ogóle) nie mieć symptomów choroby. W badaniu Cobben 1995 na 113 pacjentów ze SMA (ze 130 rodzin) wśród rodzeństwa chorych na SMA zidentyfikowano 4 bezobjawowych pacjentów z homozygotyczną delecją eksonu 7 i 8. Z kolei w publikacji Hahnen 1995, testom genetycznym poddano 195 pacjentów ze SMA oraz 348 rodziców z rodzin, w których występuje SMA. Autorzy tego badania wykazali homozygotyczną delecję genu SMN w eksonie 7 i 8 u siedmiu bezobjawowych osób: jednej matki pacjenta z typem II SMA i sześciu rodzeństwa pacjentów z typem II i III SMA. W pracy Prior 2004, na 408 przebadanych genetycznie bezobjawowych nosicieli SMA, dwoje miało homozygotyczną delecję SMN1. Wang i wsp. (Wang 1996) przeprowadzili przesiewowe badania genetyczne wśród 280 bezobjawowych osób należących do rodzin pacjentów z SMA na obecność lub brak eksonów 7 i 8 SMA. W badanej populacji zidentyfikowano dwanaście osób z homozygotyczną delecją SMN tylko w eksonie 7 oraz dwa przypadki homozygotycznej delecji zarówno w eksonie 7, jak i 8 SMN. W przypadku pacjentów asymptomatycznych z potwierdzoną mutacją SMN1 czynnikami kompensującymi objawy mogą być zmiany w liczbie kopii SMN2, zasięg delecji SMN1 lub inny gen modyfikujący (Prior 2004). Badania genetyczne najczęściej obejmują rodzeństwo i rodziców pacjentów z objawami SMA. Należy zwrócić uwagę, że wdrożenie na szeroką skalę badań przesiewowych w kierunku mutacji SMN1 mogłoby się przełożyć na wzrost liczby diagnozowanych pacjentów asymptomatycznych spełniających kryteria włączenia do przedmiotowego PL (w kryteriach kwalifikacji do programu brak jest zapisów precyzujących cechy kliniczne SMA). W analizach wnioskodawcy nie odniesiono się do możliwości kwalifikacji do programu pacjentów asymptomatycznych z potwierdzoną mutacją SMN1. Prawdopodobnie, występowanie homozygotycznej mutacji SMN1 bez objawów SMA jest zjawiskiem relatywnie rzadkim, to jednak brak jest wystarczającej liczby danych epidemiologicznych w tym zakresie, a dostępne publikacje prezentują rozbieżne wyniki. Według opracowania Jędrzejewska 2011, wśród osób spokrewnionych z chorymi na SMA pacjenci asymptomatyczni stanowią ok 0,5-0,7%. Natomiast w przytoczonym powyżej badaniu Wang 1996 odsetek ten wynosił 5%. Niewątpliwie brakuje danych epidemiologicznych na temat występowania homozygotycznej mutacji w genie SMN1 w populacji ogólnej. Należy podkreślić, że skuteczność i bezpieczeństwo nusinersenu w presymptomatycznej populacji SMA były oceniane jedynie w jednoramiennym badaniu NURTUTRE (wyniki opublikowane tylko w postaci raportu z badania i abstraktów konferencyjnych). Brak prospektywnego porównania z grupą pacjentów presymptomatycznych leczonych placebo ogranicza możliwość wnioskowania na temat efektu

klinicznego nusinersenu wśród pacjentów bezobjawowych. Pacjenci włączani do badania, oprócz genetycznie potwierdzonej 5q SMA (homozygotyczna delecja, mutacja lub heterozygotyczność złożona), musieli mieć stwierdzoną obecność 2 lub 3 kopii genu SMN2. Jak wynika z dostępnej literatury, korelacja między liczbą kopii genu SMN2 i brakiem objawów u osób z potwierdzoną mutacją w genie SMN1 jest niejasna, a wyniki badań nie są spójne (Jędrzejewska 2011 i 2008, Helmken 2003). Na przykład, w pracy Helmken 2003 badania molekularne wykazały 2-3 kopie genu SMN2 u bezobjawowych nosicieli mutacji związanej ze SMA. W badaniu Chien 2017, czterech pacjentów z homozygotyczną delecją SMN1 oraz 2-3 kopiami genu SMN2 w jedenastym dniu po urodzeniu nie miało objawów SMA.

Zdaniem Agencji, dostępne dowody na korelację między liczbą kopii SMN2 a prawdopodobieństwem wystąpienia choroby są niejednoznaczne i nieliczne. Ponadto, do wnioskowanego PL mogą być włączeni pacjenci niezależnie od liczby kopii genu SMN2. Kolejna niepewność związana jest z czasem do wystąpienia choroby w przypadku pacjentów presymptomatycznych. Wnioskowany PL umożliwi leczenie pacjentów bezobjawowych z rozpoznaną na wczesnym etapie życia homozygotyczną mutacją SMN1, którzy, przy braku leczenia mogliby rozwinąć objawowe SMA dopiero po wielu latach lub pozostać w dalszym ciągu asymptomatyczni. Powyższe rozważania są istotne w świetle niektórych opinii eksperckich nadesłanych do Agencji, w których to jako populację o szczególnej korzyści ze stosowania ocenianej technologii wymienia się pacjentów presymptomatycznych. Prawdopodobnie takie sugestie opierają się na wynikach próby NURTURE (badanie niższej wiarygodności). Można zatem przypuszczać, że w programie lekowym będą leczeni pacjenci bezobjawowi kwalifikowani na podstawie badań przesiewowych.

Należy podkreślić, że nie odnaleziono opublikowanych badań dotyczących skuteczności interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwoliłyby na wzmocnienie wniosku – w zidentyfikowanych badaniach w rzeczywistej praktyce klinicznej oceniano głównie bezpieczeństwo podawania nusinersenu drogą punkcji lędźwiowej. Należy jednak uwzględnić fakt, że rdzeniowy zanik mięśni należy do chorób ultraradkich, a więc liczba pacjentów, którzy mogą brać udział w badaniach klinicznych jest ograniczona; ponadto brak danych z zakresu skuteczności praktycznej może wynikać z faktu, że nusinersen został niedawno zarejestrowany zarówno w Stanach Zjednoczonych (grudzień 2016) jak i Unii Europejskiej (maj 2017). W dniu 06.02.2018 r. Agencja otrzymała od przedstawiciela fundacji SMA dodatkowe materiały zawierające niepublikowane opracowania (postery naukowe) zaprezentowane na Międzynarodowym Kongresie SMA (Kraków, 25-27.01.2018 r.), w tym dane z badań nad skutecznością praktyczną nusinersenu w leczeniu SMA. Ze względu kończący się termin realizacji prac nad niniejszym dokumentem oraz charakter otrzymanych źródeł informacji, Agencja nie przedstawiła wyników i wniosków z tych badań (otrzymane materiały zostaną przedstawione na posiedzeniu Rady Przejrzystości). Ponadto, brak jest badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z SMA typu 0 i SMA typu IV (ta populacja może być włączona do wnioskowanego PL). Warto zwrócić uwagę, że włączone do analizy klinicznej badania obejmują chorych na SMA z 2-3 kopiami genu SMN2 (pow. 95% populacji włączonej do badań), a wnioskowany PL może włączać pacjentów niezależnie od tego kryterium. Istotnym ograniczeniem w świetle dożywotnego charakteru wnioskowanego wskazania jest brak długoterminowych danych na temat bezpieczeństwa nusinersenu.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 (SMA 5q), w ramach programu lekowego.

##### Populacja

Pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q (typ I, II i III) wymagający leczenia zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

##### Komentarz Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że niniejsza analiza uwzględnia leczenie pacjentów z objawami choroby, podczas gdy kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego odnoszą się do SMA zdiagnozowanego jedynie na podstawie badania genetycznego, zatem umożliwia leczenie pacjentów bez objawów choroby. Brak jest jednoznacznych danych pozwalających określić na podstawie profilu genetycznego (mutacja w genie SMN1 oraz ilość kopii SMN2), kiedy pojawią się objawy choroby. Można się zatem spodziewać, że przedstawione w niniejszej analizie wyniki są niedoszacowane - w przypadku leczenia pacjentów bezobjawowych przez pewien czas (niemożliwy do oszacowania z powodu braku danych) lek podawany będzie pacjentowi, który pomimo braku leczenia nie rozwinąłby w tym czasie objawów choroby.

Dodatkowo, zgodnie z ChPL Spinraza: „Pacjenci urodzeni już z ciężką hipotonią oraz niewydolnością oddechową, u których nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Spinraza, mogą nie doświadczyć znaczącej poprawy klinicznej ze względu na poważny niedobór białka SMN” – niniejsza analiza nie odnosi się do tej grupy pacjentów, podczas gdy wnioskowany program lekowy umożliwia włączenie ich do leczenia.

Niniejsza analiza nie odnosi się również do pacjentów z SMA typu IV, podczas gdy proponowany program lekowy umożliwia leczenie również tej podgrupy chorych. Zgodnie z AE wnioskodawcy: „Teoretycznie wnioskowana technologia może być stosowana również wśród pacjentów z typem IV SMA. Niemniej jednak z uwagi na brak wyodrębnionych informacji na temat efektywności stosowania wnioskowanej technologii w tej grupie chorych oraz stosunkowo niską jej liczebność (2 pacjentów w Polsce zgodnie z opinią ekspertów klinicznych), w ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie uwzględniono odrębnie IV typu SMA”.

##### Interwencja

Produkt leczniczy Spinraza (nusinersen), dodany do opieki standardowej, podawany zgodnie z ChPL - 4 dawki na etapie indukcji (w dniu: 0, 14, 28 i 63) i następnie dawki co 4 miesiące na etapie leczenia podtrzymującego.

W ramach obliczeń założono, że świadczeniodawca rozliczać będzie pełne opakowanie leku na każde jego podanie, niezależnie od stopnia jego wykorzystania (np. zmniejszenie dawki leku u młodszych chorych, czy redukcja dawki z powodu obserwowanych wcześniej działań niepożądanych). Z uwagi jednak na niższe wykorzystanie wnioskowanej technologii w ramach badań klinicznych uwzględniających najmłodszych pacjentów (ENDEAR) w ramach analizy wrażliwości uwzględniono brak refundacji niewykorzystanej części opakowania leku (zatem niższe koszty nusinersenu, ponieważ żadna z uwzględnionych perspektyw nie odnosi się do świadczeniodawcy, który musiałby pokryć koszty ewentualnego waste'u). Przedstawione założenie ma wpływ wyłącznie na wyniki analizy dotyczącej pacjentów z typem I SMA, gdyż w przypadku pozostałych typów SMA, dawkowanie uwzględnione w badaniach klinicznych (CHERISH, CS2/CS12) uwzględniało podawanie pełnych fiolek leku. Na uwagę zasługuje, że zalecane/zarejestrowane/wnioskowane dawkowanie nusinersenu nie uwzględnia niższej dawki podawanej najmłodszemu pacjentom.

## Komparator

Opieka standardowa.

Autorzy analizy przyjęli, że standardowa opieka w obydwu ramionach uwzględnia m.in. opiekę neurologiczną, pulmonologiczną, gastroenterologiczną, ortopedyczną, rehabilitacyjną, czy paliatywną, w tym przede wszystkim: inwazyjną lub nieinwazyjną wentylację, udrażnianie dróg oddechowych, profilaktykę zakażeń dróg oddechowych, żywienie dojelitowe lub pozajelitowe, leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego, specjalnie dostosowaną dietę, zabiegi fizjoterapeutyczne i rehabilitacyjne, stosowanie wyrobów medycznych stanowiących pomoce ortopedyczne, operację skoliozy.

## Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

## Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) oraz z perspektywy społecznej.

## Horyzont czasowy

Analizy przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

## Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

## Koszty

W ramach oceny kosztów zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego: koszt nusinersenu i procedury umożliwiającej jego podawanie, koszt wyrobów medycznych, koszt fizjoterapii i rehabilitacji, koszt specjalistycznych porad ambulatoryjnych, koszt świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i pozostałe procedury medyczne), koszt świadczeń kontraktowanych odrębnie (np. domowe żywienie) oraz koszty świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano dodatkowo koszt prywatnych konsultacji z lekarzem specjalistą, prywatnych zabiegów fizjoterapeutycznych lub rehabilitacyjnych, koszt przystosowania mieszkań i samochodu, koszt transportu pacjenta do ośrodka oraz koszty niemedyczne wynikające z potrzeb chorego.

Z perspektywy społecznej zidentyfikowano dodatkowo koszt utraconej produktywności wynikający z SMA.

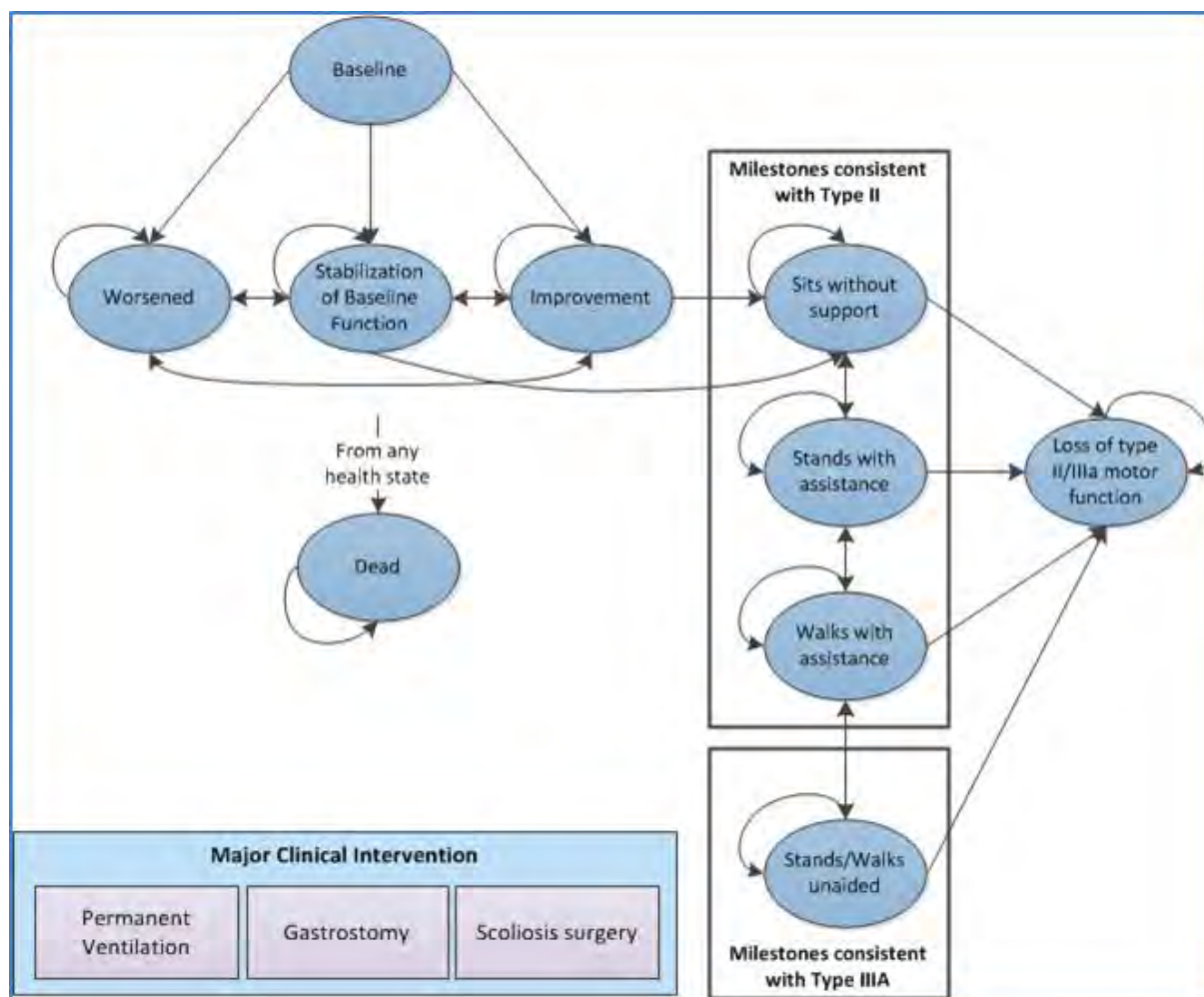
W ramach analizy podstawowej koszty bezpośrednie medyczne zostały określone na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych z Polski (ekspertów poproszono o wskazanie częstotliwości zużywania zasobów medycznych wśród pacjentów różniących się fenotypem SMA). Dodatkowe informacje na temat kosztów bezpośrednich istotnych z perspektywy świadczeniobiorcy, kosztów utraconej produktywności w płatnej pracy (opiekunowie chorych rezygnujący z pracy) i kosztów opieki nieformalnej (czas krewnych lub przyjaciół przeznaczony na pomoc w opiece nad chorym) określono na podstawie przekrojowych informacji uzyskanych od przedstawicieli Fundacji SMA

## Model

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez wnioskodawcę, a opracowany przez firmę RTI Health Solutions. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania (np. wysokość stóp dyskontowych, tablice trwania życia osoby z populacji generalnej) odzwierciedlających warunki polskie. Modelowanie przeprowadzono niezależnie dla poszczególnych typów SMA.

Na poniższych schematach przedstawiono strukturę wykorzystanego modelu farmakoekonomicznego.

Model Markowa dla SMA typu I.



Rysunek 1. Schemat modelu Markowa. Typ I SMA.

Model Markowa dla SMA typu I składa się z 9 podstawowych stanów zdrowotnych (stan wejściowy „Baseline” nie jest zaprogramowany w modelu i jest przedstawiony na rysunku wyłącznie w celach deskryptywnych).

Struktura modelu podzielona została na:

1. sekcję opartą na charakterze odpowiedzi na leczenie, która definiuje pacjentów poprzez zakres zmiany osiąganych przez nich punktacji w skali oceny funkcji motorycznych w stosunku do stanu wejściowego (pogłębienie, stabilizacja lub poprawa stanu wejściowego – stany „Worsened”, „Stabilization of Baseline Function”, „Improvement”);
2. sekcję dzielącą pacjentów na stany zdrowia określone przez etapy rozwoju ruchowego, które nie były dotychczas osiągalne przez pacjentów z SMA typu I („Sits Without Support”, „Stands With Assistance”, „Walks With Assistance”, „Stands/Walks Unaided”) oraz stanu zdrowia („Loss of Type II/IIIa Motor Function”), która wychwytuje pacjentów, którzy w pewnym momencie byli w stanie przynajmniej usiąść bez wsparcia, ale potem stracili tę zdolność.

Sekcja modelu związana z odpowiedzią zawiera struktury umożliwiające włączenie reguł dyskontynuacji leczenia nusinersenem w zależności od odpowiedzi na leczenie z jego wykorzystaniem.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w ciągu pierwszych 13 miesięcy zostały określone na podstawie danych mierzonych w dniach 1., 64., 183., 302. i 394. okresu trwania badania ENDEAR. Wykorzystano informacje dotyczące osiąganych etapów rozwoju motorycznego (sekcja 2. kwestionariusza oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith, ang. Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination; HINE), zmiany punktacji funkcji motorycznych (kwestionariusz filadelfijski, ang. Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CHOP INTEND lub HINE) do oceny odpowiedzi na leczenie i przeżycia całkowitego.

Model pozwala na wybranie jednej z trzech opcji pomiaru odpowiedzi leczenie. Pierwsza opcja wykorzystuje zmianę punktacji HINE w odniesieniu do stanu początkowego oraz osiągnięte etapy rozwoju motorycznego wg HINE mierzące zdolność do siedzenia, stania i chodzenia. Druga opcja wykorzystuje zmianę punktacji CHOP INTEND w odniesieniu do stanu początkowego do oceny odpowiedzi, ale nadal wykorzystuje kwestionariusz HINE mierzący zdolność do siedzenia, stania i chodzenia. Trzecia opcja wykorzystuje połączoną definicję odpowiedzi na podstawie obydwu w/w kwestionariuszy, tj. zakłada odpowiedź u pacjenta, jeśli spełnia kryteria HINE lub kryteria CHOP INTEND. Definicje poszczególnych opcji w odniesieniu do uwzględnionych stanów zdrowia modelu Markowa przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 75. Definicje stanów modelu Markowa dla SMA typu I.**

Stan / kategoria	Opcja 1. HINE	Opcja 2. CHOP INTEND (analiza podstawowa)
Metody pomiaru	Na podstawie 7 kategorii osiągniętych etapów rozwoju ruchowego sekcji 2. kwestionariusza HINE, tj. zdolność do kopania w pozycji leżącej, kontrola głowy, toczenie się, siedzenie, raczkowanie, stanie, chodzenie	Na podstawie ogólnego wyniku kwestionariusza CHOP INTEND (zakres: 0 – 64)
<b>„Improvement”</b>	Większość kategorii wskazująca na poprawę stanu zdrowia wg algorytmu: co najmniej dwupunktowy wzrost kategorii HINE w zakresie zdolności do kopania lub osiągnięcie maksymalnego wyniku w tej kategorii lub jednopunktowy wzrost w pozostałych kategoriach	Co najmniej 4 punktowy wzrost wyniku CHOP INTEND
<b>„Worsened”</b>	Większość kategorii wskazująca na spadek stanu zdrowia wg algorytmu: co najmniej dwupunktowy spadek kategorii HINE w zakresie zdolności do kopania lub osiągnięcie minimalnego wyniku w tej kategorii lub jednopunktowy spadek w pozostałych kategoriach	Co najmniej 4 punktowy spadek wyniku CHOP INTEND
<b>„Stabilization of Baseline Function”</b>	Pozostali pacjenci	Pozostali pacjenci
<b>Stany zdrowia związane z etapami rozwoju ruchowego charakterystycznymi dla typu II i III choroby</b>	Mierzony za pomocą skali HINE (siedzi z podparciem bioder, stoi z podparciem, chodzi z podtrzymaniem i chodzi bez podtrzymania). W literaturze nie ma danych, które korelują wynik CHOP INTEND z umiejętnością siedzenia. Z tego powodu w obu wariantach zastosowano skalę HINE.	
<b>„Dead”</b>	Skupiający pacjentów zmarłych w horyzoncie analizy.	

Pacjenci włączani są do modelu poprzez stan „Stabilization of Baseline Function”, po czym mogą przejść do innych stanów zdrowia lub pozostać w tym samym stanie, zgodnie z definicją odpowiedzi i osiąganym etapem rozwoju ruchowego, przedstawionych w tabeli powyżej. Jednakże tylko pacjenci, którzy znajdują się w stanie zdrowia „Stabilization of Baseline Function” lub „Improvement” mogą przejść do „Sits Without Support” (jak określono na podstawie wyników badania ENDEAR). Ponieważ zdolność do siedzenia jest cechą charakterystyczną pacjentów z SMA typu II i nigdy nie obserwowaną u pacjentów z SMA typu I, ten stan zdrowia wraz z pozostałymi stanami określającymi kolejne etapy rozwoju ruchowego, zostały zakwalifikowane jako charakterystyczne dla SMA typu II. Po osiągnięciu stanu zdrowia „Walks With Assistance” pacjenci mogą przejść do stanu „Stands/Walks Unaided”, który jest charakterystyczny dla pacjentów z SMA typu III. Pacjenci mogą przenieść się do stanu „Dead” z dowolnego innego stanu zdrowia. Odsetek kohorty pacjentów, którzy umierają w każdym cyklu modelu, jest obliczany bezpośrednio na podstawie funkcji przeżycia całkowitego.

Model zawiera stany zdrowia określające etapy rozwoju ruchowego nietypowe dla pacjentów z SMA typu I. Wyniki badania ENDEAR oraz 26-miesięczne dane z badania otwartego CS3A u osób z objawami SMA na etapie niemowlęcym wykazały, że niektórzy pacjenci otrzymujący nusinersen osiągają etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla łagodniejszych typów SMA. W modelu uwzględniono jeden stan obejmujący pacjentów stojących i chodzących bez wsparcia, ponieważ tylko niewielka część pacjentów otrzymujących nusinersen w badaniu CS3A osiągnęła te etapy rozwoju i ich agregacja nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej.

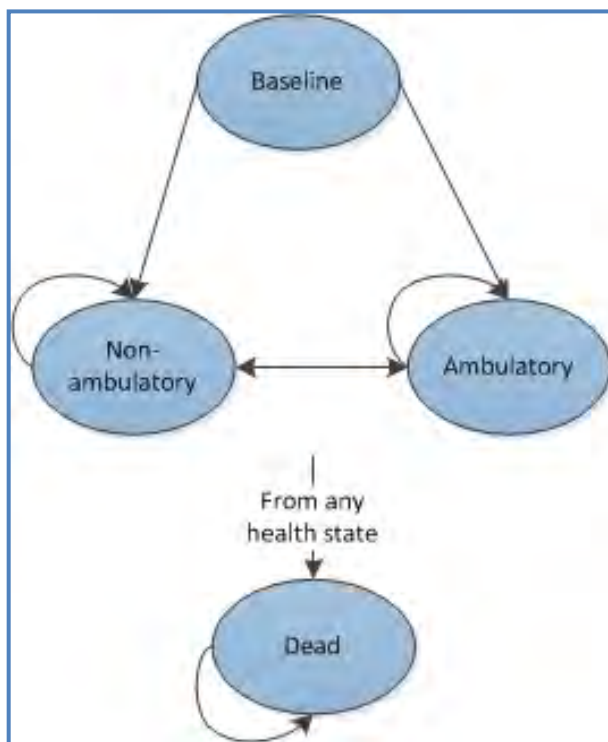
Struktura modelu umożliwia także uchwycenie istotnych różnic w kosztach i latach życia pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących nusinersen i grupą pacjentów otrzymujących samą standardową opiekę. Model uwzględnia możliwość realizacji scenariusza opartego na zależnych od stanu zdrowia całkowitych kosztach opieki standardowej (analiza podstawowa) oraz scenariusz, w którym uwzględniono tylko koszty głównych





W okresie pierwszych 15 miesięcy do oceny prawdopodobieństw przejść między stanami modelu innymi niż zgon wykorzystano wyniki badania CHERISH, po tym okresie wykorzystano dodatkowo informacje dostępne z badań klinicznych rozpoczętych wcześniej i obejmujących dłuższe okresy obserwacji (badania CS2 i CS12). Szczegółowe informacje na temat w/w badań przedstawiono w Analizie klinicznej.

Model Markowa dla SMA typu III.



Rysunek 3. Schemat modelu Markowa. Typ III SMA.

W literaturze, długoterminowe dane dotyczące pacjentów z SMA typu III dotyczą głównie utraty zdolności chodzenia, w związku z tym struktura modelu Markowa obejmująca horyzont dożywności opiera się na utracie zdolności chodzenia zaobserwowanej zarówno w źródłach danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby, jak i badaniu CS2/CS12. Uwzględniony w opracowaniu model składał się z trzech podstawowych stanów zdrowotnych: „Nonambulatory”, „Ambulatory” i „Dead” (stan „Baseline” nie jest zaprogramowany w modelu i jest przedstawiony wyłącznie w celach deskryptywnych). Pacjenci zostają włączeni do modelu poprzez stan „Nonambulatory” lub „Ambulatory”, w zależności od ich zdolności chodzenia.

Przejścia pomiędzy stanami w ciągu pierwszych 24 miesięcy (750 dni) dla pacjentów w ramieniu nusinersenu zostały określone na podstawie indywidualnych danych pacjentów włączonych do badania CS2/CS12 (pomiarzy zdolności chodzenia w dniach: 1, 92, 169, 253, 350, 450, 550, 650 i 750). Przez pierwsze 24 miesiące obserwacji w ramieniu komparatora przyjęto założenie, że pacjenci pozostają w tym samym stanie zdrowia (tzn. nie tracą ani nie odzyskują zdolności chodzenia). Po tym okresie prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w grupie komparatora zostało określone na podstawie danych z badania Bladen 2014. Model zakłada prawdopodobieństwo zgonu wśród pacjentów z typem III SMA na poziomie ryzyka zgonu osoby z populacji generalnej Polski.

Analiza podstawowa zakłada spowolnienie tempa progresji choroby w grupie pacjentów stosujących nusinersen.

### Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W przypadku braku informacji na temat zakresu zmienności wartości

uwzględnionej w analizie podstawowej przyjmowano błąd standardowy na poziomie 10% wartości danego parametru oraz wynikający z tego założenia zakres zmienności testowany w ramach deterministycznej analizy wrażliwości na poziomie  $\pm 19,6\%$ .

Ze względu na obszerność przeprowadzonej analizy wrażliwości (83 scenariusze dla SMA typu I, 68 scenariuszy dla SMA typu II oraz 48 scenariuszy dla SMA typu III) w AWA nie przedstawiono szczegółowo wszystkich uwzględnionych wariantów deterministycznej analizy wrażliwości – szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdziale „3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI”.

### **Ograniczenia analizy**

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych zastosowania nusinersenu w analizowanym wskazaniu.

W przypadku modelu dla typu I SMA dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii określone zostały przy uwzględnieniu stosunkowo małej liczby pacjentów (122 przypadków z randomizacją, 80 w grupie nusinersenu i 42 w grupie kontrolnej) i krótkiego okresu obserwacji (13 miesięcy). 83% pacjentów z grupy badanej oraz 58% pacjentów z grupy kontrolnej nadal żyło po zakończeniu badania. Wysoka proporcja żyjących pacjentów i stosunkowo długi okres bez zdarzeń, obserwowany na krzywej Kaplan-Meier'a przeżycia całkowitego w obydwu ramionach, zmniejszyły możliwość wiarygodnej ekstrapolacji wyników badania poza okres badania klinicznego z wykorzystaniem standardowych metod (ekstrapolacja z uwzględnieniem modeli parametrycznych dopasowanych do wyników badania).

Chociaż model wykorzystywał dane zewnętrzne do ekstrapolacji przeżycia całkowitego po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego, długoterminowe dane dostępne w literaturze różniły się znacząco w zależności od źródła. Prawdopodobnie powodem obserwowanych rozbieżności były różnice w schematach opieki standardowej oraz stosunkowo niska liczebność prób badań. Z tego powodu wybór źródła danych ma istotny wpływ na wyniki analizy. Niemniej jednak, dane wykorzystane w analizie podstawowej cechowały się najmniejszym długoterminowym przeżyciem całkowitym pacjentów. Tym samym wybór innych źródeł spowoduje wyższe przewidywania dotyczące przeżycia i wyższe uzyskane efekty po zastosowaniu wnioskowanej technologii, gdyż są one determinowane względnym hazardem przeżycia po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego ENDEAR.

Przejścia między stanami zdrowia po okresie obserwacji badania klinicznego ENDEAR były oparte na ograniczonych 3-letnich danych z badania CS3A.

Poza niepewnością dotyczącą długotrwałych wyników zdrowotnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, niepewność dotycząca różnic w kosztach i wagach użyteczności pomiędzy stanami zdrowia, była kolejnym głównym czynnikiem wpływającym na opłacalność nusinersenu. Analiza podstawowa zakładała, że pacjenci z typem I SMA osiągający etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla typu II lub III SMA będą generować koszty i mieć wagę użyteczności podobną do pacjentów z typem II lub III SMA. Jednakże stopień zmniejszenia potrzeb w zakresie wykorzystania zasobów medycznych i poprawy jakości życia nie jest znany.

Do ograniczeń modelowania należy zaliczyć również dostępność informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu nie uwzględniono korelacji wysokości kosztu opieki ze stanem klinicznym pacjenta – wysoce prawdopodobne jest zdarzenie, że pacjenci odpowiadający na leczenie będą cechować się wyższą redukcją kosztu niż uwzględniono w opracowaniu.

Analogiczne ograniczenia dotyczą również pozostałych modeli dotyczących pacjentów z typem II lub III SMA. Dodatkowo w przypadku pacjentów z typem III SMA modelowanie zostało przeprowadzone w oparciu o porównanie wyników jednoramiennego badania klinicznego CS2/CS12 z dostępnymi informacjami na temat naturalnego przebiegu choroby wśród pacjentów z tym fenotypem”.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie danych wykorzystanych do modelowania w niniejszej analizie ekonomicznej.

**Tabela 76. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
<b>Wspólne założenia modeli dla typu I, II i III SMA</b>		
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy analizy	Dożywotni (typ I: 40 lat; typ II i typ III: 80 lat)	Założenie oparte na analizie dostępnych danych na temat długości życia pacjenta oraz wyników modelowania
Próg opłacalności	130 002 PLN za dodatkowy QALY <b>Komentarz Agencji:</b> W ramach niniejszej analizy analitycy Agencji uwzględnili próg opłacalności obowiązujący na czas przekazania AWA – 134 514 PLN.	Wytyczne AOTMiT, ustawa o refundacji, obwieszczenie Prezesa GUSBłąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
Uwzględnione kategorie kosztów	Perspektywa płatnika publicznego i wspólna: bezpośrednie medyczne Perspektywa społeczna: bezpośrednie medyczne, bezpośrednie niemedyczne, pośrednie.	Założenie; panel ekspertów; informacje z Fundacji SMA; analizy kosztów SMA z innych krajów
Ocena użyteczności stanów zdrowia	Perspektywa płatnika publicznego i wspólna: tyko wśród pacjentów. Perspektywa społeczna: wśród pacjentów i opiekunów.	Założenie autorów AE
Dawkowanie wnioskowanej technologii	4 dawki na etapie indukcji (w dniach: 0., 14., 28. i 63.); następnie podanie dawki co 4 miesiące na etapie podtrzymania	ChPL Spinraza / wnioskowany program lekowy
Wysokość zużycia wnioskowanej technologii	1 opakowanie na podanie (uwzględniono koszt potencjalnie niewykorzystanej części fiołki)	Założenie autorów AE
Koszt wnioskowanej technologii (z VAT i marżą hurtową)	Bez RSS: ████████ PLN Z RSS: ████████ PLN	Wniosek refundacyjny
Koszt i charakter podawania wnioskowanej technologii	100% w ramach hospitalizacji 1-dniowej - 866,67 PLN za dzień	Panel ekspertów
Dodatkowe koszty związane z realizacją programu lekowego lub podawaniem nusinersenu	Brak (założono w koszcie podawania i/lub koszcie opieki standardowej)	Założenie autorów AE
Źródła danych na temat dodatkowego efektu nusinersenu	Typ I: ENDEAR; typ II: CHERISH; typ III: CS2/CS12	Model oryginalny; Analiza kliniczna
Modelowany przebieg choroby po zakończeniu okresów badań klinicznych uwzględnionych przy ocenie dodatkowego efektu wnioskowanej technologii	Możliwość dalszego pogorszenia lub dalszej poprawy stanu klinicznego pacjenta	Badania kliniczne CS3A, CS2/CS12; opublikowane badania dla naturalnego przebiegu choroby
Źródła danych na temat przeżycia całkowitego po zakończeniu okresu	Typ I: Zerres i Rudnik-Schoneborn, 1995 (do 20. roku analizy); Zerres i wsp., 1997 (do 53. roku analizy); typ III: nie dotyczy	Założenie modelu oryginalnego

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																																				
obserwacji badań klinicznych																																						
Korelacja pomiędzy etapami rozwoju ruchowego wśród pacjentów z danym typem SMA a kosztem opieki standardowej	Uwzględniono zmianę kosztu opieki standardowej, jeżeli pacjent osiąga etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla łagodniejszych form SMA	Panel ekspertów																																				
Wpływ nusinersenu na koszt wentylacji mechanicznej i koszt hospitalizacji	Redukcja kosztu odpowiednio do poziomu 0,66 i 0,76 wartości przypisanych standardowej opiece	Badanie ENDEAR																																				
Zależny od typu SMA roczny koszt opieki standardowej, w PLN	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria, perspektywa</th> <th>Typ I SMA</th> <th>Typ II SMA</th> <th>Typ III SMA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Koszt wentylacji i hospitalizacji, NFZ</td> <td>79966,59</td> <td>31660,84</td> <td>18086,43</td> </tr> <tr> <td>Koszt konsultacji i żywienia, NFZ</td> <td>313585,79</td> <td>36790,04</td> <td>1280,50</td> </tr> <tr> <td>Koszt rehabilitacji i wyrobów medycznych, NFZ</td> <td>3342,02</td> <td>16446,30</td> <td>7468,48</td> </tr> <tr> <td>Koszty bezpośrednie medyczne, świadczeniobiorca</td> <td>19204,17</td> <td>11387,50</td> <td>3742,50</td> </tr> <tr> <td>Koszt transportu</td> <td>1000,00</td> <td>1000,00</td> <td>1000,00</td> </tr> <tr> <td>Koszt opieki nieformalnej</td> <td>1365,51</td> <td>1638,62</td> <td>1911,72</td> </tr> <tr> <td>Koszty bezpośrednie niemedyczne, świadczeniobiorca</td> <td>10000,00</td> <td>8000,00</td> <td>6000,00</td> </tr> <tr> <td>Koszt utraconej produktywności</td> <td>31558,53</td> <td>31200,39</td> <td>12253,60</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria, perspektywa	Typ I SMA	Typ II SMA	Typ III SMA	Koszt wentylacji i hospitalizacji, NFZ	79966,59	31660,84	18086,43	Koszt konsultacji i żywienia, NFZ	313585,79	36790,04	1280,50	Koszt rehabilitacji i wyrobów medycznych, NFZ	3342,02	16446,30	7468,48	Koszty bezpośrednie medyczne, świadczeniobiorca	19204,17	11387,50	3742,50	Koszt transportu	1000,00	1000,00	1000,00	Koszt opieki nieformalnej	1365,51	1638,62	1911,72	Koszty bezpośrednie niemedyczne, świadczeniobiorca	10000,00	8000,00	6000,00	Koszt utraconej produktywności	31558,53	31200,39	12253,60	Panel ekspertów; informacje z Fundacji SMA; analizy kosztów SMA z innych krajów; Bladen 2014
	Kategoria, perspektywa	Typ I SMA	Typ II SMA	Typ III SMA																																		
	Koszt wentylacji i hospitalizacji, NFZ	79966,59	31660,84	18086,43																																		
	Koszt konsultacji i żywienia, NFZ	313585,79	36790,04	1280,50																																		
	Koszt rehabilitacji i wyrobów medycznych, NFZ	3342,02	16446,30	7468,48																																		
	Koszty bezpośrednie medyczne, świadczeniobiorca	19204,17	11387,50	3742,50																																		
	Koszt transportu	1000,00	1000,00	1000,00																																		
	Koszt opieki nieformalnej	1365,51	1638,62	1911,72																																		
	Koszty bezpośrednie niemedyczne, świadczeniobiorca	10000,00	8000,00	6000,00																																		
Koszt utraconej produktywności	31558,53	31200,39	12253,60																																			
Koszt opieki końca życia	Nie uwzględniony	Założenie (brak istotnego wpływu – horyzont dożywności)																																				
Działania niepożądane stosowania nusinersenu	Nie uwzględniono wpływu na wagi użyteczności i koszty (założono uwzględnienie w koszcie podawania i/lub koszcie opieki standardowej)	Założenie autorów AE, Analiza kliniczna																																				
Adiustacja przeżycia z uwzględnieniem ryzyka zgonu osób z populacji generalnej	Uwzględniona po zakończeniu okresu, dla którego dostępne są dane przeżycia całkowitego pacjentów z SMA (typ I lub II) lub po zakończeniu okresu badania klinicznego wśród pacjentów z typem III, niecechującym się podwyższonym ryzykiem zgonu; Typ I: po 20. roku analizy z HR = 557,9; typ II: po 53. roku analizy z HR = 26,4; typ III: po 24. miesiącu analizy z HR = 1,0	Założenie; tablice trwania życia GUS; Zerres i Rudnik-Schoneborn, 1995 <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b> ; Zerres 1997																																				
<b>Model dla typu I</b>																																						
Podstawowe okresy modelowania	Okres obserwacji badania klinicznego do 13. miesiąca analizy; okres obserwacji dostępnych źródeł danych na temat przeżycia do 20. roku analizy okres ekstrapolacji na podstawie pozostałych informacji: po 20. roku analizy	-																																				
Definicja odpowiedzi na leczenie w okresie badania klinicznego	Skala CHOP INTEND	Badanie ENDEAR																																				
Skala wykorzystana przy ocenie osiągniętych etapów rozwoju ruchowego w okresie badania	HINE	Badanie ENDEAR																																				
Średni wiek i odsetek	5,6 miesiące / 55%	Badanie ENDEAR																																				

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
kobiet		
Przeżycie całkowite w okresie badania klinicznego	Model We bull'a z elastycznymi splotami (1 węzeł) dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania ENDEAR	Badanie ENDEAR
Przeżycie całkowite po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego (od 13. mies. do 20. roku analizy)	Model Weibull'a z elastycznymi splotami (2 węzły) dopasowany do indywidualnych danych pacjentów badania Zerres i Rudnik-Schoneborn, 1995	Zerres i Rudnik-Schoneborn, 1995
HR dla zgonu: typ I SMA vs. populacja generalna	557,9	Porównanie hazardów pod koniec obserwacji badania Zerres i Rudnik-Schoneborn, 1995
Redukcja ryzyka zgonu w sytuacji osiągnięcia etapu rozwoju ruchowego charakterystycznego dla łagodniejszych form SMA	Uwzględniona – 50% ryzyka zgonu charakterystycznego dla typu I i 50% - dla typu II z modelu dla tego typu po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego (czynnik korygujący określający odsetek niższego ryzyka zgonu = 0,5)	Założenie modelu oryginalnego; panel ekspertów; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu
HR przeżycia całkowitego po zakończeniu okresu obserwacji badania ENDEAR	Od 0,37 do 1,0 (zanikanie dodatkowego efektu nusinersenu w okresie 50 miesięcy)	Badania ENDEAR, CS3A
Reguła dyskontynuacji leczenia nusinersenem po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego	Ze stanu „Worsened”; po operacji skoliozy	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu
Moment dyskontynuacji leczenia ze stanu „Worsened”	13. mies.	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu
Odsetek pacjentów dyskontynuujących leczenie nusinersenem po operacji skoliozy	20%	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu
Odsetek pacjentów z typem I u których przeprowadzana jest operacja skoliozy	0% w obydwu grupach	Bladen 2014 (pacjenci z Polski)
Wiek przeprowadzenie operacji skoliozy – pacjenci nieambulatoryjni	12 lat (nusinersen) / 10 lat (opieka standardowa)	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu; Haaker i Fajak 2013
Wiek przeprowadzenie operacji skoliozy – pacjenci ambulatoryjni	15 lat (nusinersen) / 15 lat (opieka standardowa)	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu
Miesięczna zmiana skali CHOP INTEND przypisana po zakończeniu okresu badania klinicznego i wykorzystana przy ocenie przejść	+1,09 (nusinersen) / -1,58 (opieka standardowa)	Badanie ENDEAR

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło
między stanami w tym okresie			
Progowe wartości CHOP INTEND przy ocenie prawdopodobieństw przejść między stanami	<b>Stan zdrowia</b>	<b>Średnia CHOP INTEND</b>	Badania ENDEAR, CS3A
	„Worsened”	18,4	
	„Stabilization of Baseline Function”	25,0	
	„Improvement”	40,4	
	„Able to Sit”	51,2	
	„Able to Stand”	52,7	
„Able to Walk”	63,0		
Waga użyteczności opiekunów chorych	0,845 (wszystkie stany)		Założenie modelu oryginalnego; Bastida 2016
Waga użyteczności chorych	<b>Stan</b>	<b>Użyteczność</b>	Badanie winietowe przeprowadzone przez Biogen (EQ-5D; 5 ekspertów klinicznych)
	„Worsened”	-0,260	
	„Stabilization of Baseline Function”	-0,120	
	„Improvement”	-0,170	
	„Sits without support”	-0,030	
	„Stands with assistance”	0,050	
	„Walks with assistance”	0,470	
	„Stands/Walks unaided”	0,720	
„Loss of type II/IIIa motor function”	-0,260		
<b>Model dla typu II</b>			
Podstawowe okresy modelowania	Okres obserwacji badania klinicznego do 15. miesiąca analizy; okres obserwacji dostępnych źródeł danych na temat przeżycia do 53. roku analizy okres ekstrapolacji na podstawie pozostałych informacji: po 53. roku analizy		-
Średni wiek i odsetek kobiet	43,7 miesięcy / 53%		Badanie CHERISH
Skala wykorzystana przy ocenie osiągniętych etapów rozwoju ruchowego w okresie badania	HFMSSE		Badanie CHERISH
Progowe wartości HFMSSE dla poszczególnych etapów rozwoju ruchowego (1., 50. i 99. percentyl)	stanie z pomocą (4,8; 7,4 i 11,4), chodzenie z pomocą (5,9; 9,0; i 13,7), stanie bez wsparcia (6,9; 10,8 i 16,9) i samodzielne chodzenie (8,2; 12,0 i 17,6)		de Onis 2006
Przeżycie całkowite w okresie badania klinicznego	100% w obydwu grupach		Badanie CHERISH
Przeżycie całkowite po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego (od 15. mies. do 53. roku analizy)	Model Weibull'a z elastycznymi splotami (2 węzły) dopasowany do indywidualnych danych pacjentów badania Zerres i wsp., 1997 <b>Błąd!</b> <b>Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b>		Zerres 1997
HR dla zgonu: typ II SMA vs. populacja generalna	26,4		Porównanie hazardów pod koniec obserwacji badania Zerres 1997;
Redukcja ryzyka zgonu w sytuacji osiągnięcia etapu rozwoju ruchowego charakterystycznego dla łagodniejszych	Uwzględniona – 50% ryzyka zgonu charakterystycznego dla typu II i 50% - dla typu III z modelu dla tego typu po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego (czynnik korygujący określający odsetek niższego ryzyka zgonu = 0,5)		Założenie modelu oryginalnego; panel ekspertów

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło
form SMA			
Reguła dyskontynuacji leczenia nusinersenem po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego	Ze stanu „Worsened”; po operacji skoliozy		Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu
Moment dyskontynuacji leczenia ze stanu „Worsened”	15. mies.		Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu
Odsetek pacjentów dyskontujących leczenie nusinersenem po operacji skoliozy	20%		Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu
Odsetek pacjentów z typem I u których przeprowadzana jest operacja skoliozy	6,4% w obydwu grupach		Bladen 2014 <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b> (pacjenci z Polski)
Wiek przeprowadzenie operacji skoliozy – pacjenci nieambulatoryjni	12 lat (nusinersen) / 10 lat (opieka standardowa)		Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu; Haaker i Fujak 2013
Wiek przeprowadzenie operacji skoliozy – pacjenci ambulatoryjni	15 lat (nusinersen) / 15 lat (opieka standardowa)		Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu
Miesięczna zmiana skali HFMSE przypisana po zakończeniu okresu badania klinicznego i wykorzystana przy ocenie przejść między stanami w tym okresie	+0,27 (nusinersen) / -0,13 (opieka standardowa)		Badanie CHERISH
Progowe wartości HFMSE przy ocenie prawdopodobieństw przejść między stanami	<b>Stan zdrowia</b>	<b>Średnia HFMSE</b>	Badania CHERISH, CS2/CS12
	„Worsened”	16,7	
	„Stabilization of Baseline Function”	16,7	
	„Mild or Moderate Improvement”	24,9	
	„Standing”	37,4	
„Walking”	51,0		
Waga użyteczności opiekunów chorych	0,845 (wszystkie stany)		Założenie modelu oryginalnego; Bastida 2016
Waga użyteczności chorych	<b>Stan</b>	<b>Użyteczność</b>	Mapowanie PedsQL z badania CHERISH do wag użyteczności EQ-5D przeprowadzone przez Biogen
	"Worsened"	0,730	
	"Stabilization of Baseline Function"	0,734	
	"Mild Improvement"	0,734	
	"Moderate Improvement"	0,764	
	"Stands/Walks with assistance"	0,806	
	"Stands unaided"	0,806	
	"Walks unaided"	0,878	
"Loss of type II/IIIa motor function"	0,774		
<b>Model dla typu III</b>			



Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło												
<b>Podstawowe okresy modelowania</b>	Okres obserwacji badania klinicznego do 24. miesiąca analizy; okres ekstrapolacji na podstawie pozostałych informacji: po 24. miesiącu analizy		-												
<b>Średni wiek i odsetek kobiet</b>	106,8 miesiący / 59%		Badanie CS2/CS12												
<b>Zmiana stanów zdrowia w okresie badania klinicznego</b>	Nusinersen: Indywidualne dane pacjentów z typem III SMA Standardowa opieka: brak zmian (utrzymanie początkowych stanów klinicznych)		Badanie CS2/CS12; założenie autorów AE												
<b>Przeżycie całkowite w okresie badania klinicznego</b>	100% w obydwu grupach		Badanie CS2/CS12												
<b>Źródło danych na temat ryzyka utraty zdolności chodzenia po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego</b>	Model gamma dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania Bladen 2014		Bladen 2014												
<b>HR przeżycia wolnego od utraty zdolności chodzenia po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego</b>	Od 0,9 do 1,0 (zanikanie dodatkowego efektu nusinersenu w okresie 48 miesięcy)		Założenie; badania CS2/CS12												
<b>Reguła dyskontynuacji leczenia nusinersenem po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego</b>	Ze stanu „Nonambulatory”		Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu												
<b>Moment dyskontynuacji leczenia ze stanu „Nonambulatory”</b>	30. mies.		Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu												
<b>Prawdopodobieństw o poprawy stanu zdrowia po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego – tylko wśród kontynuujących dane leczenie</b>	50% (nusinersen) / 0% (standardowa opieka)		Założenie; badania CS2/CS12												
<b>Waga użyteczności opiekunów chorych</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Użyteczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Nonambulatory”</td> <td>0,880</td> </tr> <tr> <td>„Ambulatory”</td> <td>0,630</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Użyteczność	„Nonambulatory”	0,880	„Ambulatory”	0,630	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Użyteczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Nonambulatory”</td> <td>0,100</td> </tr> <tr> <td>„Ambulatory”</td> <td>0,770</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Użyteczność	„Nonambulatory”	0,100	„Ambulatory”	0,770	Założenie modelu oryginalnego; Bastida 2016
Stan	Użyteczność														
„Nonambulatory”	0,880														
„Ambulatory”	0,630														
Stan	Użyteczność														
„Nonambulatory”	0,100														
„Ambulatory”	0,770														
<b>Waga użyteczności chorych</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Użyteczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Nonambulatory”</td> <td>0,100</td> </tr> <tr> <td>„Ambulatory”</td> <td>0,770</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Użyteczność	„Nonambulatory”	0,100	„Ambulatory”	0,770	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Użyteczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Nonambulatory”</td> <td>0,100</td> </tr> <tr> <td>„Ambulatory”</td> <td>0,770</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Użyteczność	„Nonambulatory”	0,100	„Ambulatory”	0,770	Badanie winietowe przeprowadzone przez Biogen (EQ-5D; 5 ekspertów klinicznych)
Stan	Użyteczność														
„Nonambulatory”	0,100														
„Ambulatory”	0,770														
Stan	Użyteczność														
„Nonambulatory”	0,100														
„Ambulatory”	0,770														

## 5.3. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.3.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej niezależnie dla poszczególnych typów SMA.

#### SMA typu I

Tabela 77. Wyniki analizy podstawowej dla SMA typu I

	Spinraza (bez RSS)	Spinraza (z RSS)	Opieka Standardowa	Różnica (bez RSS)	Różnica (z RSS)
Lata życia	7,51	7,51	3,26	4,25	4,25
QALY (pacjenci)	3,40	3,40	-0,80	4,20	4,20
QALYs (pacjenci i opiekunowie)	9,74	9,74	1,95	7,79	7,79
Koszt nusinersenu, NFZ					
Koszt podawania nusinersenu, NFZ					
Koszty bezpośrednie medyczne, NFZ					
Koszty bezpośrednie medyczne, pacjent					
Koszty bezpośrednie niemedyczne, pacjent					
Koszty pośrednie					
Koszt całkowity (NFZ)	10 148 317,43 PLN		1 204 414,32 PLN	8 943 903,11 PLN	
Koszt całkowity (NFZ + pacjent)	10 205 503,01 PLN		1 262 759,32 PLN	8 942 743,69 PLN	
Koszt całkowity (społeczeństwo)	10 405 900,89 PLN		1 396 354,59 PLN	9 009 546,30 PLN	
<b>ICUR (NFZ), PLN/QALYG</b>				<b>2 130 341</b>	
<b>ICUR (NFZ + pacjent), PLN/QALYG</b>				<b>2 130 065</b>	
<b>ICUR (społeczeństwo), PLN/QALYG</b>				<b>1 156 620</b>	

W przypadku SMA typu I, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie nusinersenu w miejsce opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 2 130 341 PLN/QALY bez RSS ( PLN/QALY z RSS) z perspektywy NFZ, 2 130 065 PLN/QALY bez RSS ( PLN/QALY z RSS) z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 1 156 620 PLN/QALY bez RSS ( PLN/QALY z RSS) z perspektywy społecznej. W żadnym przypadku nusinersen nie jest użyteczny kosztowo w odniesieniu do progu opłacalności (134 514 PLN/QALY).

#### SMA typu II

Tabela 78. Wyniki analizy podstawowej dla SMA typu II

	Spinraza (bez RSS)	Spinraza (z RSS)	Opieka Standardowa	Różnica (bez RSS)	Różnica (z RSS)
Lata życia	20,96	20,96	19,58	1,39	1,39
QALY (pacjenci)	16,96	16,96	14,58	2,38	2,38
QALYs (pacjenci i opiekunowie)	34,68	34,68	31,12	3,56	3,56
Koszt nusinersenu, NFZ					
Koszt podawania nusinersenu, NFZ					
Koszty bezpośrednie medyczne, NFZ					
Koszty bezpośrednie medyczne, pacjent					

	Spinraza (bez RSS)	Spinraza (z RSS)	Opieka Standardowa	Różnica (bez RSS)	Różnica (z RSS)
Koszty bezpośrednie niemedyczne, pacjent					
Koszty pośrednie					
Koszt całkowity (NFZ)	17 935 062,13 PLN		1 318 159,73 PLN	16 616 902,39 PLN	
Koszt całkowity (NFZ + pacjent)	18 067 314,27 PLN		1 495 077,85 PLN	16 572 236,42 PLN	
Koszt całkowity (społeczeństwo)	18 611 630,92 PLN		2 150 778,64 PLN	16 460 852,28 PLN	
<b>ICUR (NFZ), PLN/QALYG</b>				<b>6 971 998</b>	
<b>ICUR (NFZ + pacjent), PLN/QALYG</b>				<b>6 953 257</b>	
<b>ICUR (społeczeństwo), PLN/QALYG</b>				<b>4 627 322</b>	

W przypadku SMA typu II, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie nusinersenu w miejsce opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 6 971 998 PLN/QALY bez RSS ( PLN/QALY z RSS) z perspektywy NFZ, 6 953 257 PLN/QALY bez RSS ( PLN/QALY z RSS) z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 4 627 322 PLN/QALY bez RSS ( PLN/QALY z RSS) z perspektywy społecznej. W żadnym przypadku nusinersen nie jest użyteczny kosztowo w odniesieniu do progu opłacalności (134 514 PLN/QALY).

## SMA typu III

Tabela 79. Wyniki analizy podstawowej dla SMA typu III

	Spinraza (bez RSS)	Spinraza (z RSS)	Opieka Standardowa	Różnica (bez RSS)	Różnica (z RSS)
Lata życia	26,70	26,70	26,70	0,00	0,00
QALY (pacjenci)	9,08	9,08	7,78	1,30	1,30
QALYs (pacjenci i opiekunowie)	30,19	30,19	29,38	0,81	0,81
Koszt nusinersenu, NFZ					
Koszt podawania nusinersenu, NFZ					
Koszty bezpośrednie medyczne, NFZ					
Koszty bezpośrednie medyczne, pacjent					
Koszty bezpośrednie niemedyczne, pacjent					
Koszty pośrednie					
Koszt całkowity (NFZ)	12 842 282,19 PLN		1 313 166,89 PLN	11 529 115,30 PLN	
Koszt całkowity (NFZ + pacjent)	13 006 457,88 PLN		1 490 275,73 PLN	11 516 182,15 PLN	
Koszt całkowity (społeczeństwo)	13 672 504,14 PLN		2 191 295,95 PLN	11 481 208,19 PLN	
<b>ICUR (NFZ), PLN/QALYG</b>				<b>8 882 619</b>	
<b>ICUR (NFZ + pacjent), PLN/QALYG</b>				<b>8 872 654</b>	
<b>ICUR (społeczeństwo), PLN/QALYG</b>				<b>14 111 012</b>	

W przypadku SMA typu III, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie nusinersenu w miejsce opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 8 882 619 PLN/QALY bez RSS ( PLN/QALY z RSS) z perspektywy NFZ, 8 872 654 PLN/QALY bez RSS ( PLN/QALY z RSS) z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 14 111 012 PLN/QALY bez RSS ( PLN/QALY z RSS) z perspektywy społecznej. W żadnym przypadku nusinersenu nie jest użyteczny kosztowo w odniesieniu do progu opłacalności (134 514 PLN/QALY).

Dodatkowo na prośbę Agencji wnioskodawca przedstawił zagregowany wynik analizy ekonomicznej, uwzględniający wszystkie 3 typy SMA łącznie. Do poniższych szacunków wykorzystano założenie, że pacjenci

z I typem SMA stanowić będą 24,7% populacji docelowej, pacjenci z typem II 58,5% natomiast pacjenci z SMA typu III będą stanowić 16,9% populacji docelowej. Oszacowane współczynniki ICUR wynoszą odpowiednio z perspektywy: NFZ, wspólnej (NFZ + pacjent), społeczeństwa: 5 235 068 PLN, 5 224 279 PLN, 3 329 252 PLN (bez RSS) lub ██████████ PLN, ██████████ PLN, ██████████ PLN (z RSS). W żadnym przypadku nusinersenu nie jest użyteczny kosztowo w odniesieniu do progu opłacalności (134 514 PLN/QALY).

### 5.3.2. Wyniki analizy progowej

Przedstawione poniżej ceny progowe oszacowane przez analityków Agencji odnoszące się do aktualnego na dzień przekazanie niniejszej AWA progu opłacalności – 134 514 PLN.

W związku z wykazaniem wyższości nusinersenu nad opieką standardową w badaniach RCT w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

#### Typ I SMA

Oszacowana cena progowa, dla SMA typu I, za opakowanie leku wynosi 38 546,18 PLN z perspektywy NFZ, 38 590,42 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 54 475,85 PLN z perspektywy społecznej.

#### Typ II SMA

Oszacowana cena progowa, dla SMA typu II, za opakowanie leku wynosi 15 235,42 PLN z perspektywy NFZ, 16 175,74 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 21 845,04 PLN z perspektywy społecznej.

#### Typ III SMA

Oszacowana cena progowa, dla SMA typu III, za opakowanie leku wynosi 9 172,44 PLN z perspektywy NFZ, 9 570,12 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 8 642,37 PLN z perspektywy społecznej.

#### Wyniki zagregowane

Na prośbę Agencji wnioskodawca przedstawił zagregowany wynik analizy progowej, uwzględniający wszystkie 3 typy SMA łącznie. Do poniższych szacunków wykorzystano założenie, że pacjenci z I typem SMA stanowić będą 24,7% populacji docelowej, pacjenci z typem II 58,5% natomiast pacjenci z SMA typu III będą stanowić 16,9% populacji docelowej.

Oszacowana cena progowa, uwzględniająca łącznie 3 typy SMA, za opakowanie leku wynosi 18 195,31 PLN z perspektywy NFZ, 18 914,77 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 25 337,36 PLN z perspektywy społecznej.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

### 5.3.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki uzyskane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzają wnioskowanie z analizy podstawowej – brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Analiza probabilistyczna sugeruje, że w odniesieniu do aktualnego progu opłacalności (134 514 PLN) wnioskowana technologia nie jest użyteczna kosztowo z prawdopodobieństwem wynoszącym 100%.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej w żadnym z uwzględnionych scenariuszy (w każdym przypadku technologia wnioskowana nie była użyteczna kosztowo), poza scenariuszem uwzględniającym brak progresji pacjentów po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego – w tym scenariuszu wnioskowana technologia była zdominowana w analizie dla SMA typu I.

Najwyższy wpływ na inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w przypadku pacjentów z typem I SMA zaobserwowano w przypadku:

- skrócenia horyzontu czasowego do okresu obserwacji badania ENDEAR;
- istotnego zmniejszenia przeżycia całkowitego wśród pacjentów z analizowanej populacji po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego ENDEAR poprzez uwzględnienie danych z badania Gregoretti 2013 dotyczących pacjentów, u których nie przeprowadzono wentylacji mechanicznej;

- uwzględnienia względnego hazardu zgonu w grupie nusinersenu po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego ENDEAR na poziome wartości obserwowanej w badaniu ENDEAR wśród chorych z objawami choroby pojawiającymi się po 12. tygodniu życia;
- pominięcia dalszej poprawy lub pogorszenia stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego ENDEAR;
- realizacji opcjonalnych scenariuszy wag użyteczności opartych na wynikach badania Bastida 2016 pod postacią indeksów EQ-5D (brak istotnych zmian w przypadku uwzględnienia VAS z tego badania).

Realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przekraczającej  $\pm 30\%$  względem analizy podstawowej.

Najwyższy wpływ na inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w przypadku pacjentów z typem II SMA zaobserwowano w przypadku:

- skrócenia horyzontu czasowego do okresu obserwacji badania CHERISH;
- pominięcia dyskontowania;
- pominięcia założenia obniżającego ryzyko zgonu wśród pacjentów osiagających etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla typu III SMA;
- modyfikacji stopnia redukcji ryzyka zgonu wśród pacjentów osiagających etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla typu III SMA;
- pominięcia dalszej poprawy lub pogorszenia stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego CHERISH;
- realizacji opcjonalnych scenariuszy wag użyteczności;
- modyfikacji wysokości wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji, w szczególności stanu „Worsened”.

Realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przekraczającej  $\pm 30\%$  względem analizy podstawowej.

Najwyższy wpływ na inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w przypadku pacjentów z typem III SMA zaobserwowano w przypadku:

- skrócenia horyzontu czasowego do okresu obserwacji badania CS2/CS12;
- modyfikacji przyjętego w opracowaniu względnego hazardu przeżycia wolnego od utraty zdolności chodzenia po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego;
- realizacji opcjonalnych scenariuszy wag użyteczności.

Realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przekraczającej  $\pm 30\%$  względem analizy podstawowej.

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej. Niemniej jednak wykazano, że ocena opłacalności wnioskowanej technologii wiąże się ze stosunkowo wysoką niepewnością wynikającą przede wszystkim z braku długoterminowych informacji na temat przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad komparatorem oraz wiarygodnych informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

## 5.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 80. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Analiza ekonomiczna dotyczy węższej niż wnioskowana populacja – AE uwzględnia jedynie pacjentów z SMA typu I, II i III z objawami choroby, podczas gdy wnioskowany program lekowy umożliwia włączanie pacjentów z każdym typem SMA, w tym pacjentów bez objawów choroby.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowany lek jest jedyną, poza opieką standardową, opcją terapeutyczną.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, NFZ i pacjenta oraz z perspektywy społecznej. Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z AE wnioskodawcy: „Brakuje bezpośrednich dowodów świadczących o wpływie nusinersenu na kategorie kosztów pośrednich, niemniej jednak redukcja śmiertelności pacjentów z analizowanej populacji będzie prawdopodobnie związana z mniejszą utratą produktywności dorosłych pacjentów, a redukcja stopnia nasilenia objawów choroby poprzez redukcję tempa jej progresji może zredukować utratę produktywności opiekunów nieletnich pacjentów z SMA.”
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizy wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności testowano również w ramach analizy wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili szeroką analizę wrażliwości, zarówno deterministyczną jak i probabilistyczną.

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

Nie zidentyfikowano błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Należy podkreślić, że w przypadku scenariusza analizy wrażliwości uwzględniającego brak progresji pacjentów po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego, w populacji SMA typu I, odnotowano niższe wyniki zdrowotne generowane w ramieniu interwencji (nusinersen był zdominowany). Scenariusz taki, w przypadku choroby postępującej jaką jest SMA wydaje się mało prawdopodobny, jednak w kontekście braku długookresowych danych należy mieć na uwadze niepewność uzyskanych wyników.

Główne ograniczenia niniejszej analizy wynikają z braku wysokiej jakości danych dotyczących efektywności klinicznej, szczególnie danych długoterminowych, co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników na znacznie dłuższy, niż dostępny w ramach badań, horyzont czasowy. Założenia dotyczące ekstrapolacji danych mają znaczny wpływ na uzyskane wyniki, co przy braku danych dla tego okresu obniża wiarygodność uzyskanych wyników.

Brak jest również jednoznacznych i precyzyjnych danych dotyczących użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, co za znaczny wpływ na obniżenie wiarygodności wnioskowania z AE.

### 5.4.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, należy jednak podkreślić, że w niniejszej analizie wartości parametrów dotyczących efektywności określono na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji wyników na znacznie dłuższy horyzont czasowy, co może wpływać na ograniczenie wiarygodności wyników.

Analiza ekonomiczna nie odnosi się do możliwości leczenia pacjentów ze stwierdzoną delecją/mutacją SMN1, którzy nie rozwinęli objawów choroby. W przypadku takich pacjentów należy spodziewać się wyższych wartości współczynnika ICUR (do czasu wystąpienia objawów choroby generowane są koszty związane z terapią, natomiast brak jest dodatkowych efektów zdrowotnych).

Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak długookresowych danych dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii – dane dla SMA typu I pochodzą głównie z badania ENDEAR, w ramach którego okres leczenia nusinersenem wynosił 10 miesięcy, a okres obserwacji 13 miesięcy; dane dla SMA typu drugiego pochodzą przede wszystkim z badania CHERISH, gdzie okres leczenia wynosił 9 miesięcy, natomiast okres obserwacji 13 miesięcy; dane dla SMA typu III pochodzą z badań CS2 i CS12 gdzie odpowiednio okres leczenia wynosił ok 83 dni i 2 lata, natomiast okres obserwacji odpowiednio 253 dni i 715 dni. Brak danych długookresowych wymusza zastosowanie ekstrapolacji wyników, z którą wiąże się niepewność wpływająca na wiarygodność otrzymanych wyników.

Brak jednoznacznych i precyzyjnych danych dotyczących użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wpływa w znacznym stopniu na ograniczenie wiarygodności z analizy ekonomicznej.

Należy również zauważyć, że w przypadku SMA typu II i III wykorzystano dane kliniczne uwzględniające inne niż wnioskowane dawkowanie leku (mniejsza częstotliwość podawania nusinersenu), co ma wpływ na ograniczenie wiarygodności wyników., jednak można spodziewać się, że podejście takie, w kontekście analizy ekonomicznej jest podejściem konserwatywnym, ponieważ dane kliniczne zaczerpnięto z badań uwzględniających mniejszą częstotliwość podawania leku, natomiast koszty szacowano dla wnioskowanej (wyższej) częstości podawania nusinersenu.

Analizy wnioskodawcy odnoszą się do SMA typu I, II i III podczas gdy wnioskowany program lekowy umożliwia włączenie do terapii wszystkich pacjentów, u których na podstawie jedynie badania genetycznego (delecja lub mutacja w genie SMN1) rozpoznano rdzeniowy zanik mięśni. Należy podkreślić, że kryteria wnioskowanego programu lekowego są zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym przez EMA, jednak zgodnie z ChPL Spinraza należy zauważyć, że „pacjenci urodzeni już z ciężką hipotonią oraz niewydolnością oddechową, u których nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Spinraza, mogą nie doświadczyć znaczącej poprawy klinicznej ze względu na poważny niedobór białka SMN (ang. survival motor neuron)”. Można zatem stwierdzić, że analizy przedstawione przez wnioskodawcę odnoszą się do węższej niż wnioskowana populacji.

### 5.4.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analizy Agencji zweryfikowały przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację modelu, zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Ze względu na brak danych odnośnie długoterminowej efektywności ocenianego leku i braku danych dotyczących skuteczności praktycznej w długim horyzoncie czasowym nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej generowanych przez dostarczony model farmakoekonomiczny wyników.

W ramach analizy konwergencji analitycy Agencji porównali wyniki modelowania z wynikami dostępnymi w ramach kanadyjskiej rekomendacji finansowej (CADTH 2018). Dostosowano wysokość stóp dyskontowych (1,5% rocznie dla kosztów i efektów) oraz koszt wnioskowanego leku (118 000 dolarów kanadyjskich, kurs dolara kanadyjskiego przyjęto na poziomie 2,71 PLN). Wyniki współczynnika ICUR dla każdego typu SMA są wysoce zbieżne z wynikami przedstawionymi w kanadyjskim dokumencie, co potwierdza, że model dostarczony do AOTMiT jest bardzo zbliżony (tożsamy) z modelem wykorzystanym w ramach oceny przez CADTH (niewielkie różnice w wynikach mogą wynikać z innych kosztów opieki standardowej pomiędzy Kanadą a Polską).

Walidację konwergencji wykonano również pod kątem zbieżności uzyskanych w wyniku modelowania wartości ICUR z wynikami przedstawionymi w rekomendacji finansowej NCPE 2017. W celu przeprowadzenia

porównania dostosowano wysokość stóp dyskontowych oraz koszt leku (przyjęto roczne stopy dyskontowe na poziomie 5%, natomiast koszt leku na poziomie 83 300 Euro – zgodnie z danym przedstawionymi w dokumencie NCPE 2017, kurs Euro przyjęto na poziomie 4,17 PLN). Ze względu na sposób prezentacji wyników w dokumencie NCPE 2017 (brak wyników dla poszczególnych typów SMA, wyniki przedstawiono dla SMA niemowlęcego oraz dla SMA z późniejszym początkiem objawów) niemożliwe było dokładne porównanie wyników, można jednak zauważyć, że wyniki uzyskane przy pomocy modelu przekazanego do AOTMiT są zbliżone z wynikami przedstawionymi przez NCPE, co sugeruje poprawne działanie modelu.

#### 5.4.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia dotyczące cen progowych (dostosowanie do aktualnego proggu opłacalności. Szczegóły obliczeń oraz ich wyniki przedstawione zostały w rozdziale 5.3.2. „Wyniki analizy progowej”.

### 5.5. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 (SMA 5q), w ramach programu lekowego.

Populację docelową stanowią pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q (typ I, II i III) wymagający leczenia zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Należy zwrócić uwagę, że niniejsza analiza uwzględnia leczenie pacjentów z objawami choroby, podczas gdy kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego odnoszą się do SMA zdiagnozowanego jedynie na podstawie badania genetycznego, zatem umożliwia leczenie pacjentów bez objawów choroby. Można się zatem spodziewać, że przedstawione w niniejszej analizie wyniki są niedoszacowane - w przypadku leczenia pacjentów bezobjawowych przez pewien czas (niemożliwy do oszacowania z powodu braku danych) lek podawany będzie pacjentowi, który pomimo braku leczenia nie rozwinąłby w tym czasie objawów choroby. Dodatkowo, zgodnie z ChPL Spinraza: „Pacjenci urodzeni już z ciężką hipotonią oraz niewydolnością oddechową, u których nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Spinraza, mogą nie doświadczyć znaczącej poprawy klinicznej ze względu na poważny niedobór białka SMN” – niniejsza analiza nie odnosi się do tej grupy pacjentów, podczas gdy wnioskowany program lekowy umożliwia włączenie ich do leczenia. Niniejsza analiza nie odnosi się również do pacjentów z SMA typu IV, podczas gdy proponowany program lekowy umożliwia leczenie również tej podgrupy chorych. Zgodnie z AE wnioskodawcy:

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Spinraza (nusinersen), dodany do opieki standardowej, podawany zgodnie z ChPL - 4 dawki na etapie indukcji (w dniu: 0, 14, 28 i 63) i następnie dawki co 4 miesiące na etapie leczenia podtrzymującego. Nusinersen porównywano z opieką standardową, która uwzględnia m.in. opiekę neurologiczną, pulmonologiczną, gastroenterologiczną, ortopedyczną, rehabilitacyjną, czy paliatywną, w tym przede wszystkim: inwazyjną lub nieinwazyjną wentylację, udrażnianie dróg oddechowych, profilaktykę zakażeń dróg oddechowych, żywienie dojelitowe lub pozajelitowe, leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego, specjalnie dostosowaną dietę, zabiegi fizjoterapeutyczne i rehabilitacyjne, stosowanie wyrobów medycznych stanowiących pomoce ortopedyczne, operację skoliozy.

W celu oszacowania wyników przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyniki oszacowano z 3 perspektyw: płatnika publicznego (NFZ), wspólnej (NFZ + pacjent) oraz z perspektywy społecznej.

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach oceny kosztów zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego: koszt nusinersenu i procedury umożliwiającej jego podawanie, koszt wyrobów medycznych, koszt fizjoterapii i rehabilitacji, koszt specjalistycznych porad ambulatoryjnych, koszt świadczeń szpitalnych, koszt świadczeń kontraktowanych odrębnie (np. domowe żywienie) oraz koszty świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej. Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano dodatkowo koszt prywatnych konsultacji z lekarzem specjalistą, prywatnych zabiegów fizjoterapeutycznych lub rehabilitacyjnych, koszt przystosowania mieszkania i samochodu, koszt transportu pacjenta do ośrodka oraz koszty niemedyczne wynikające z potrzeb chorego. Z perspektywy społecznej zidentyfikowano dodatkowo koszt utraconej produktywności wynikający z SMA.



W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez wnioskodawcę, a opracowany przez firmę RTI Health Solutions. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania (np. wysokość stóp dyskontowych, tablice trwania życia osoby z populacji generalnej) odzwierciedlających warunki polskie. Modelowanie przeprowadzono niezależnie dla poszczególnych typów SMA.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

### **Wyniki:**

W przypadku SMA typu I, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie nusinersenu w miejsce opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 2 130 341 PLN/QALY bez RSS ( ██████████ PLN/QALY z RSS) z perspektywy NFZ, 2 130 065 PLN/QALY bez RSS ( ██████████ PLN/QALY z RSS) z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 1 156 620 PLN/QALY bez RSS ( ██████████ PLN/QALY z RSS) z perspektywy społecznej. W żadnym przypadku nusinersen nie jest użyteczny kosztowo w odniesieniu do progu opłacalności (134 514 PLN/QALY).

W przypadku SMA typu II, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie nusinersenu w miejsce opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 6 971 998 PLN/QALY bez RSS ( ██████████ PLN/QALY z RSS) z perspektywy NFZ, 6 953 257 PLN/QALY bez RSS ( ██████████ PLN/QALY z RSS) z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 4 627 322 PLN/QALY bez RSS ( ██████████ PLN/QALY z RSS) z perspektywy społecznej. W żadnym przypadku nusinersen nie jest użyteczny kosztowo w odniesieniu do progu opłacalności (134 514 PLN/QALY).

W przypadku SMA typu III, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie nusinersenu w miejsce opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 8 882 619 PLN/QALY bez RSS ( ██████████ PLN/QALY z RSS) z perspektywy NFZ, 8 872 654 PLN/QALY bez RSS ( ██████████ PLN/QALY z RSS) z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 14 111 012 PLN/QALY bez RSS ( ██████████ PLN/QALY z RSS) z perspektywy społecznej. W żadnym przypadku nusinersenu nie jest użyteczny kosztowo w odniesieniu do progu opłacalności (134 514 PLN/QALY).

Dodatkowo na prośbę Agencji wnioskodawca przedstawił zagregowany wynik analizy ekonomicznej, uwzględniający wszystkie 3 typy SMA łącznie. Do poniższych szacunków wykorzystano założenie, że pacjenci z I typem SMA stanowią 24,7% populacji docelowej, pacjenci z typem II 58,5% natomiast pacjenci z SMA typu III będą stanowić 16,9% populacji docelowej. Oszacowane współczynniki ICUR wynoszą odpowiednio z perspektywy: NFZ, wspólnej (NFZ + pacjent), społeczeństwa: 5 235 068 PLN, 5 224 279 PLN, 3 329 252 PLN (bez RSS) lub ██████████ PLN, ██████████ PLN, ██████████ PLN (z RSS). W żadnym przypadku nusinersenu nie jest użyteczny kosztowo w odniesieniu do progu opłacalności (134 514 PLN/QALY).

Wyniki uzyskane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzają wnioskowanie z analizy podstawowej – brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Analiza probabilistyczna sugeruje, że w odniesieniu do aktualnego progu opłacalności (134 514 PLN) wnioskowana technologia nie jest użyteczna kosztowo z prawdopodobieństwem wynoszącym 100%.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej w żadnym z uwzględnionych scenariuszy (w każdym przypadku technologia wnioskowana nie była użyteczna kosztowo), poza scenariuszem uwzględniającym brak progresji pacjentów po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego – w tym scenariuszu wnioskowana technologia była zdominowana w analizie dla SMA typu I.

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej. Niemniej jednak wykazano, że ocena opłacalności wnioskowanej technologii wiąże się ze stosunkowo wysoką niepewnością wynikającą przede wszystkim z braku długoterminowych informacji na temat przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad komparatorem oraz wiarygodnych informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

### **Wyniki analizy progowej**

Przedstawione poniżej ceny progowe oszacowane przez analityków Agencji odnoszące się do aktualnego na dzień przekazania niniejszej AWA progu opłacalności – 134 514 PLN.

W związku z wykazaniem wyższości nusinersenu nad opieką standardową w badaniach RCT w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Oszacowana cena progowa, dla SMA typu I, za opakowanie leku wynosi 38 546,18 PLN z perspektywy NFZ, 38 590,42 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 54 475,85 PLN z perspektywy społecznej.

Oszacowana cena progowa, dla SMA typu II, za opakowanie leku wynosi 15 235,42 PLN z perspektywy NFZ, 16 175,74 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 21 845,04 PLN z perspektywy społecznej.

Oszacowana cena progowa, dla SMA typu III, za opakowanie leku wynosi 9 172,44 PLN z perspektywy NFZ, 9 570,12 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 8 642,37 PLN z perspektywy społecznej.

Oszacowana cena progowa, uwzględniająca łącznie 3 typy SMA, za opakowanie leku wynosi 18 195,31 PLN z perspektywy NFZ, 18 914,77 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 25 337,36 PLN z perspektywy społecznej.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

*„Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 (5q).*

*Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii do części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego.”*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

Wnioskodawca przyjął 3-letni horyzont czasowy (od początku 2018 r.)

##### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

**scenariusz istniejący** – zakłada, że nusinersen nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

**scenariusz nowy** – zakłada, że nusinersen jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej opisano w rozdziale 2.5. „Charakterystyka i wielkość analizowanej populacji”. Założenia i dane wejściowe dla kosztów są analogiczne względem analizy ekonomicznej (Rozdz. 5 niniejszej AWA).

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej.

Wnioskodawca zaproponował RSS.

Wnioskodawca, oprócz wariantu podstawowego BIA, przedstawił również analizę wrażliwości.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano następujące źródła:

- publikacje zawierające informacje epidemiologiczne na temat SMA 5q: Bladen 2014, Wadman 2017, Arkblad 2009, Chung 2003, Szlagatys-Sidorkiewicz 2012, Jędrzejowska 2009, Jędrzejowska 2010, Jones 2015, Norwood 2009, Shawky 2011;

- materiały firmy Biogen zawierające dane na temat polskich chorych z analizowanej populacji wpisanych do rejestru TREAT-NMD (informacje z lat 2011 – 2015; wstępne wyniki projektu zostały opublikowane w pracy Bladen 2014) oraz dane na temat oczekiwanego stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji (analizy rynku światowego i europejskiego oraz wyników ograniczonego wywiadu środowiskowego wśród klinicystów z krajów, gdzie stosowanie wnioskowanej technologii jest aktualnie dostępne dla pacjentów);
- opinie ekspertów klinicznych.

### Koszty

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku analizy ekonomicznej.

Cenę preparatu Spinraza przyjęto na poziomie deklarowanym przez wnioskodawcę. Cena zbytu netto wynosi [redacted] PLN bez RSS oraz [redacted] PLN z RSS (cena hurtowa RSS/bez RSS: [redacted] PLN/[redacted] PLN) – cena za 1 mg preparatu wynosi z RSS/bez RSS: [redacted] PLN/[redacted] PLN (cena hurtowa: [redacted] PLN/[redacted] PLN).

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszt leku;
- koszt podania leku;
- koszt opieki medycznej;

Koszty podania i koszty opieki medycznej bez podawania nusinersenu oszacowano na podstawie opinii eksperckich, natomiast roczny koszt opieki medycznej przy stosowaniu nusinersenu oceniona z wykorzystaniem opinii eksperckich i danych z badania ENDEAR (redukcja kosztów wentylacji mechanicznej i hospitalizacji). Wartości parametrów dotyczących kosztów uwzględnionych w opracowaniu zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 81. Wartości parametrów dotyczących kosztów uwzględnionych w opracowaniu (tabela nr 9, BIA wnioskodawcy).**

Parametr	Wartość				Zródło
Koszt produktu Spinraza, bez RSS	[redacted] PLN				Wnioskodawca (wartości z VAT i marżą hurtową)
Koszt produktu Spinraza, z RSS	[redacted] PLN				
Liczba podań Spinraza	6 w 1. roku terapii; 3 rocznie w kolejnych latach				ChPL Spinraza
Zużycie Spinraza na podanie	1 opakowanie				Założenie
Koszt podawania	[redacted] PLN (1 dzień)				Opinia ekspertów
Roczny koszt opieki medycznej z perspektywy NFZ, bez podawania nusinersenu, w PLN	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV	Opinia ekspertów
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Jak dla typu III	
Roczny koszt opieki medycznej z perspektywy NFZ, przy stosowaniu nusinersenu, w PLN	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV	Opinia ekspertów, badanie ENDEAR (uwzględniono redukcję koszty wentylacji mechanicznej oraz hospitalizacji)
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Jak dla typu III	

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 82. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	719		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

\*w ramach Expanded Access Program (EAP) dla pacjentów z SMA typu I

Tabela 83. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ [PLN]

Kategoria kosztów	Wyniki bez RSS			Wyniki z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	225 964 127	411 341 334	443 554 671			

W ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Spinraza (nusinersen) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN, odpowiednio w I, II i III roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno 225,96 mln PLN, 411,34 mln PLN i 443,55 mln PLN.

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 84. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca nie uwzględnił w analizach pacjentów presymptomatycznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Roczny koszt opieki medycznej z perspektywy NFZ, bez i z podawaniem nusinersenu oszacowano na podstawie opinii eksperckich.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Nusinersen nie był dotychczas finansowany przez NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Wskazane we wniosku roczne wielkości dostaw, w przypadku objęcia refundacją (opakowania) pokrywają oszacowaną liczbę opakowań na podstawie wyników BIA w pierwszych dwóch latach refundacji wnioskowanej technologii (horyzont czasowy analizy wynosi 3 lata, a dane we wniosku na temat wielkości dostaw obejmują jedynie okres pierwszych dwóch lat refundacji).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Spinraza będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie znajduje się w rozdz. 2.1 BIA wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca wykonał analizę wrażliwości obejmującą 48 scenariuszy – Rozdział 2.9 analizy BIA wnioskodawcy, tabela 12.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy.

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości. Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testuje w ramach analizy wrażliwości, w tym wariantów skrajnych populacji docelowej. Analizę wrażliwości przedstawiono dla zmiennych, m.in.: chorobowość i zapadalność na SMA w Polsce, wykluczenie redukcji kosztu leczenia 30 pacjentów stosujących nusinersen w ramach EAP, udział poszczególnych typów SMA, wykluczenie poszczególnych typów SMA, wykluczenie ograniczenia populacji docelowej na podstawie przeciwwskazań klinicznych, wykluczenie wskaźników przekwalifikowania się pacjentów bez przeciwwskazań na stosowanie nusinersenu, maksymalna liczba pacjentów, która może być objęta leczeniem w Polsce, koszt opieki, koszt podania leku.

Liczebność populacji docelowej w analizowanym horyzoncie BIA wnioskodawca oszacował na [redacted] pacjentów, odpowiednio w 1, 2 i 3 roku funkcjonowania PL. Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję szacują obecną liczbę chorych na SMA w Polsce na ok 600-800 pacjentów, co jest zgodne z przyjętą przez wnioskodawcę liczebnością pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku: 719. Według danych NFZ nadesłanych do Agencji, liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: G12, G12.1 w 2016 r. wynosiła 486, a zatem mniejsza niż założył wnioskodawca. Analiza danych NFZ z lat 2012-2016 wskazuje jednak na stopniowy wzrost liczby diagnozowanych przypadków SMA (w ciągu 5 lat liczba zdiagnozowanych pacjentów wzrosła ok. 23%). W modelu wnioskodawcy przyjęto natomiast stałą liczbę pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku w horyzoncie analizy. Chociaż liczebność pacjentów ze SMA wg. danych NFZ jest niższa niż przyjęto w modelu BIA wnioskodawcy, to informacje otrzymane od płatnika mogą sugerować postępy w diagnostyce SMA,

które wpływają na rosnącą liczebność ocenianej populacji. Prawdopodobnie, wzrost ten będzie jeszcze większy przy wprowadzeniu badań przesiewowych na szerszą skalę.

Według danych wnioskodawcy, wśród pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii, leczeniem nusinersenem objętych zostanie: [redacted] pacjentów z typem I SMA, od [redacted] pacjentów z typem II SMA oraz od [redacted] pozostałych pacjentów ze SMA. Należy podkreślić dużą niepewność tych oszacowań (na podstawie danych m.in. wnioskodawcy i ekspertów). Jak wskazuje analiza wrażliwości, udział poszczególnych typów SMA w populacji docelowej ma istotny wpływ na wydatki płatnika; w zależności od przyjętego źródła danych, wydatki inkrementalne płatnika z RSS mogą wzrosnąć nawet o 174%. Typ SMA u pacjentów bezobjawowych jest trudny do przewidzenia (wiarygodność liczby kopii genu SMN2 jako czynnika predykcyjnego SMA jest ograniczona). Znaczna niepewność związana jest również z czasem do wystąpienia pierwszych objawów choroby w poszczególnych typach SMA (w szczególności typ II, III i IV).

Wątpliwości Agencji budzi również fakt nieuwzględnienia w populacji docelowej pacjentów asymptomatycznych, gdyż rejestry i dane epidemiologiczne opierają się głównie na pacjentach z objawami SMA, u których potwierdzono stosowną mutację. Należy podkreślić, że niewiele jest danych epidemiologicznych na temat liczebności populacji bezobjawowej z mutacją związaną ze SMA, a dostępne informacje nie są spójne (opis doniesień literaturowych w tym zakresie przedstawiono w komentarzu do AK w niniejszej AWA – Rozdz. 4.3). Powyższe rozważania są istotne w świetle niektórych opinii eksperckich nadesłanych do Agencji, w których to jako populację o szczególnej korzyści ze stosowania ocenianej technologii wymienia się pacjentów presymptomatycznych. Prawdopodobnie takie sugestie opierają się na wynikach jednoramiennej próby NURTURE (badanie niższej wiarygodności). Można zatem przypuszczać, że w programie lekowym będą leczeni pacjenci bezobjawowi kwalifikowani na podstawie badań przesiewowych. Agencja nie dysponuje jednak danymi, które umożliwiłyby wiarygodną ocenę zarówno liczebności takiej populacji, jak i przewidywanej skali badań przesiewowych oraz możliwości jednostek realizujących program lekowy, tym samym nie jest w stanie oszacować dodatkowych wydatków płatnika w tym zakresie. W badaniu Chien 2017 przeprowadzono badania przesiewowe (rutynowe badania metaboliczne u pacjentów niezwiązanych z rodzinnym obciążeniem SMA) w populacji liczącej 120 267 noworodków. Homozygotyczną delecję SMN1 potwierdzono u 7 pacjentów (współczynnik występowania 1:17 181). W trakcie diagnozy 6/7 pacjentów było asymptomatycznych. Na podstawie tych wyników można oszacować, że z badań przesiewowych obejmujących 100 000 noworodków będzie ok. 5 przypadków bezobjawowego SMA, które mogą zostać włączone do wnioskowanego PL. Należy zwrócić uwagę, że badania przesiewowe są zazwyczaj wykonywane u pacjentów spokrewnionych z nosicielami mutacji związanej ze SMA, gdzie częstotliwość bezobjawowej mutacji SMN1 powinna występować znacznie częściej niż w populacji ogólnej (na podstawie niesystematycznie odnalezionych publikacji: Cobben 1995, Hahnen 1995, Prior 2004, Wang 1996, odsetek ten może wynosić 0,5-5%). Przy arbitralnym założeniu, że na każdego pacjenta z SMA przypadną dwie osoby poddane badaniom przesiewowym, liczba zidentyfikowanych przypadków bezobjawowego SMA w populacji docelowej wariantu podstawowego BIA może być w zakresie 1-30. Brak uwzględnienia pacjentów asymptomatycznych w analizie BIA może zaniżyć oszacowane przez wnioskodawcę inkrementalne wyniki BIA. Ze względu na zapisy wnioskowanego PL, do którego mogą być włączani pacjenci presymptomatyczni, zasadne wydaje się testowanie wpływu na wydatki płatnika wdrożenia badań przesiewowych w populacji spokrewnionej z chorymi na SMA lub w populacji ogólnej. Z informacji przedstawionych na stronie firmy Biogen wynika, że podejmowane są działania mające na celu wprowadzenie skriningu noworodków w kierunku mutacji związanych ze SMA (takie badania przesiewowe zostały już wprowadzone w stanie Missouri; źródło: [https://www.biogen.com/en\\_us/patients/importance-early-sma-detection.html](https://www.biogen.com/en_us/patients/importance-early-sma-detection.html)). Nie można wykluczyć, że w przyszłości rutynowe badania genetyczne wykrywające mutacje związane z ocenianym wskazaniem będą obecne również w Polsce. Należy zaznaczyć, że w ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył stałą chorobowość w horyzoncie czasowym. W analizie wrażliwości testowano wpływ przedłużenia życia pacjentów z SMA typu I po zastosowaniu nusinersenu na wzrost chorobowości. Wprowadzenie rutynowych badań przesiewowych noworodków stopniowo zwiększałoby liczbę pacjentów zarówno presymptomatycznych, jak i asymptomatycznych, a w takim układzie założenie o stałej chorobowości byłoby niewłaściwe.

Jak wynika z analizy wrażliwości, najbardziej wrażliwe zmienne niniejszej analizy dotyczą również rocznej chorobowości SMA, ograniczenia populacji ze względu na przeciwwskazania kliniczne oraz wskaźników przekwalifikowania się pacjentów bez przeciwwskazań na stosowanie ocenianego leku. W przypadku wykluczenia wskaźników przekwalifikowania się pacjentów bez przeciwwskazań na stosowanie nusinersenu, inkrementalne wydatki płatnika mogą wzrosnąć nawet o 225% w pierwszym roku refundacji. Z uwagi na znaczną niepewność w zakresie niektórych zmiennych uwzględnionych w modelu, które w istotny sposób zwiększają wydatki płatnika, zasadne byłoby rozważenie wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka opartego

na mechanizmie cappingu, który zabezpieczyłby budżet płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem wydatków.

### Ograniczenia wymienione przez autorów BIA wnioskodawcy

„Ze względu na brak opublikowanych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji, w ramach niniejszej analizy dane wejściowe określono na podstawie danych wejściowych modelu opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym część ograniczeń modelu ekonomicznego dotyczy również niniejszego opracowania.

Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet. Wykorzystano opublikowane informacje maksymalizujące liczbę pacjentów w Polsce, które nie pozwalają jednoznacznie potwierdzić wielkości populacji docelowej dla wnioskowanej technologii.”

## 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

### Warianty skrajne analizy

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA warunkowane wielkością ocenianej populacji. W wariantcie minimalnym populacja stosująca nusinersen liczyła [redacted] pacjentów, kolejno w I, II i III roku refundacji, natomiast w wariantcie maksymalnym, odpowiednio [redacted].

W poniższej tabeli przedstawiono inkrementalne wyniki BIA w wariantcie minimalnym analizy.

**Tabela 85. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ – wariant minimalny [PLN]**

Kategoria kosztów	Wyniki bez RSS			Wyniki z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	72 156 973	129 624 223	169 571 018	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W wariantcie minimalnym analizy, w ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Spinraza (nusinersen) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN, odpowiednio w I, II i III roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno 72,16 mln PLN, 129,62 mln PLN i 169,57 mln PLN. W omawianym wariantcie wyniki BIA są o 62-68% niższe niż w analizie podstawowej.

W poniższej tabeli przedstawiono inkrementalne wyniki BIA w wariantcie maksymalnym analizy.



**Tabela 86. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ – wariant maksymalny [PLN]**

Kategoria kosztów	Wyniki bez RSS			Wyniki z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	311 724 258	548 890 627	583 871 443			

W wariantcie maksymalnym analizy, w ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Spinraza (nusinersen) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN, odpowiednio w I, II i III roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno 311,72 mln PLN, 548,89 mln PLN i 583,89 mln PLN. W omawianym wariantcie wyniki BIA są o 32-38% wyższe niż w analizie podstawowej.

Pozostałe parametry testowane przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli:

**Tabela 87. Parametry testowane przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości.**

Lp.	Parametr
1	Wykluczenie redukcji kosztu leczenia 30 pacjentów stosujących nusinersen w ramach EAP
2	TREAT-NMD (Dr H. Lochmüller), 2015
3	Panel ekspertów (konsensus)
4	Bładen 2014 (TREAT-NMD)
5	Arkblad 2009 (Szwecja; < 16 roku życia)
6	Chung 2003 (Hong Kong)
7	Jędrzejowska 2010 (Warszawa)
8	Jędrzejowska 2010 (estymacje na podstawie danych nosicieli mutacji)
9	Panel ekspertów (konsensus)
10	TREAT-NMD (Dr H. Lochmüller), rok 2015
11	TREAT-NMD (Dr H. Lochmüller), lata 2011-2015
12	Jones 2015 – dolna granica wyników przeglądu systematycznego
13	Jones 2015 – górna granica wyników przeglądu systematycznego
14	Model 1.
15	Model 3.
16	Model 4. dla typu I SMA (model 2. Dla pozostałych)
17	Roczna zmiana chorobowości SMA w Polsce
18	5%
19	10%
19	Panel ekspertów (konsensus)
20	Bładen 2014 (TREAT-NMD)
21	Shawky 2011 (Egipt)

Lp.	Parametr	
22		Jedrzejowska 2009 (seria przypadków)
23		Dane Biogen dotyczące 28 krajów Europy – estymacje uzyskane od Zamawiającego
24		Chung 2003 (Hong Kong)
25	Udział poszczególnych typów SMA – kohorta zapadalności (nowe rozpoznania)	Arkbład 2009 (Szwecja)
26		Panel ekspertów (konsensus)
27		Jedrzejowska 2010 (Warszawa)
28	Wykluczenie z programu lekowego SMA typu:	I
29		II
30		III
31		IV
32	Wykluczenie ograniczenia populacji docelowej na podstawie przeciwskażeń klinicznych – kohorta chorobowości	
33	Wykluczenie ograniczenia populacji docelowej na podstawie przeciwskażeń klinicznych – kohorta zapadalności	
34	Wykluczenie wskaźn ków przekwalifikowania się pacjentów bez przeciwskażeń na stosowanie nusinersenu	
35	Maksymalna liczba pacjentów, która może być objęta leczeniem w Polsce	120
36		750
37		250
38	Pominięcie wpływu nusinersenu na przeżycie całkowite pacjentów z typem I SMA	
39	Uwzględnienie wpływu nusinersenu na przeżycie całkowite pacjentów z typem II SMA (na takim samym poziomie jak dla typu I)	
40	Brak redukcji koszty mechanicznej wentylacji oraz hospitalizacji po zastosowaniu nusinersenu	
41	Opcjonalne źródła danych na temat kosztów opieki	Klug 2016
42		Bastida 2016
43	Koszt podania leku	Minimalny (500 PLN)
44		Maksymalny (1400 PLN)
45	Liczba dni pobytu pacjenta w szpitalu przy każdym podaniu leku	2 dni
46		3 dni

Wybrane parametry analizy wrażliwości o największym wpływie dodatnim na inkrementalne wyniki BIA zestawiono poniżej.

Tabela 88. Wybrane parametry analizy wrażliwości o największym wpływie na inkrementalne wyniki BIA [mln PLN].

Parametr	Bez RSS			Z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Roczna zmiana chorobowości SMA w Polsce na poziomie 5% <i>Wzrost % wydatków inkrementalnych</i>	225,96 0%	496,38 21%	578,78 30%			
Roczna zmiana chorobowości SMA w Polsce na poziomie 10% <i>Wzrost % wydatków inkrementalnych</i>	225,96 0%	577,46 40%	689,57 55%			
Udział poszczególnych typów SMA na podstawie panelu ekspertów <i>Wzrost % wydatków inkrementalnych</i>	339,14 50%	525,42 28%	514,10 16%			
Udział poszczególnych typów SMA na podstawie publikacji Shawky 2011 (Egipt) <i>Wzrost % wydatków inkrementalnych</i>	620,49 175%	688,05 67%	519,51 17%			
Udział poszczególnych typów SMA na podstawie publikacji Jedrzejowska 2009 <i>Wzrost % wydatków inkrementalnych</i>	389,69 72%	568,61 38%	541,82 22%			
Wykluczenie ograniczenia populacji docelowej na podstawie przeciwskażeń klinicznych – kohorta chorobowości <i>Wzrost % wydatków inkrementalnych</i>	454,14 101%	706,23 72%	574,39 29%			
Wykluczenie wskaźników przekwalifikowania się pacjentów bez przeciwskażeń na stosowanie nusinersenu <i>Wzrost % wydatków inkrementalnych</i>	733,19 224%	643,40 56%	535,46 21%			

Z powyższej tabeli wynika, że najbardziej wrażliwe zmienne niniejszej analizy dotyczą rocznej chorobowości SMA, udziału poszczególnych typów SMA, ograniczenia populacji ze względu na przeciwwskazania kliniczne oraz wskaźników przekwalifikowania się pacjentów bez przeciwwskazań na stosowanie ocenianego leku.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W toku prac analitycznych Agencja nie odnotowała potrzeby przeprowadzenia obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 (5q). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzont czasowym. Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej; zaproponowano RSS.

Cenę preparatu Spinraza przyjęto na poziomie deklarowanym przez Wnioskodawcę. Cena zbytu netto wynosi [redacted] PLN bez RSS oraz [redacted] PLN z RSS (cena hurtowa z RSS/bez RSS: [redacted] PLN/[redacted] PLN) – cena za 1 mg preparatu wynosi z RSS/bez RSS: [redacted] PLN/[redacted] PLN (cena hurtowa: [redacted] PLN/[redacted] PLN). W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszt leku, koszt podania leku i koszt opieki medycznej.

Liczebność pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na [redacted], odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji.

W ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Spinraza (nusinersen) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN, odpowiednio w I, II i III roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN.

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA warunkowane wielkością ocenianej populacji. W wariantcie minimalnym populacja stosująca nusinersen liczyła [redacted] pacjentów, kolejno w I, II i III roku refundacji, natomiast w wariantcie maksymalnym, odpowiednio [redacted]. W wariantcie minimalnym analizy, w ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Spinraza (nusinersen) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN, odpowiednio w I, II i III roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN. W omawianym wariantcie wyniki BIA są o 62-68% niższe niż w analizie podstawowej. W wariantcie maksymalnym analizy, w ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Spinraza (nusinersen) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN, odpowiednio w I, II i III roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN. W omawianym wariantcie wyniki BIA są o 32-38% wyższe niż w analizie podstawowej.

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testuje w ramach analizy wrażliwości, w tym wariantów skrajnych populacji docelowej. Analizę wrażliwości przedstawiono dla zmiennych, m.in.: chorobowość i zapadalność na SMA w Polsce, wykluczenie redukcji kosztu leczenia 30 pacjentów stosujących nusinersen w ramach EAP, udział poszczególnych typów SMA, wykluczenie poszczególnych typów SMA, wykluczenie ograniczenia populacji docelowej na podstawie przeciwwskazań klinicznych, wykluczenie wskaźników przekwalifikowania się pacjentów bez przeciwwskazań na stosowanie nusinersenu, maksymalna liczba pacjentów, która może być objęta leczeniem w Polsce, koszt opieki, koszt podania leku.

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję szacują obecną liczbę chorych na SMA w Polsce na ok 600-800 pacjentów, co jest zgodne z przyjętą przez wnioskodawcę liczebnością pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku: 719. Według danych NFZ nadesłanych do Agencji, liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: G12, G12.1 w 2016 r. wynosiła 486, a zatem mniej niż założył wnioskodawca. Chociaż liczebność pacjentów ze SMA wg. danych NFZ jest niższa niż przyjęto w modelu BIA wnioskodawcy, to informacje otrzymane od płatnika mogą sugerować postępy w diagnostyce

SMA, które wpływają na rosnącą liczebność ocenianej populacji. Prawdopodobnie, wzrost ten będzie jeszcze większy przy wprowadzeniu badań przesiewowych. udział poszczególnych typów SMA w populacji docelowej ma istotny wpływ na wydatki płatnika; w zależności od przyjętego źródła danych, wydatki inkrementalne płatnika z RSS mogą wzrosnąć nawet o 174%. Typ SMA u pacjentów bezobjawowych jest trudny do przewidzenia (wiarygodność liczby kopii genu SMN2 jako czynnika predykcyjnego SMA jest ograniczona). Znaczna niepewność związana jest również z czasem do wystąpienia pierwszych objawów choroby w poszczególnych typach SMA.

Wątpliwości Agencji budzi również fakt nieuwzględnienia w populacji docelowej pacjentów asymptomatycznych, gdyż rejestry i dane epidemiologiczne opierają się głównie na pacjentach z objawami SMA, u których potwierdzono stosowne mutacje. Należy podkreślić, że niewiele jest danych epidemiologicznych na temat liczebności populacji bezobjawowej z mutacją związaną ze SMA, a dostępne informacje nie są spójne (opis doniesień literaturowych w tym zakresie przedstawiono w komentarzu do AK w niniejszej AWA – Rozdz.4.3). Powyższe rozważania są istotne w świetle niektórych opinii eksperckich nadesłanych do Agencji, w których to jako populację o szczególnej korzyści ze stosowania ocenianej technologii wymienia się pacjentów presymptomatycznych. Prawdopodobnie takie sugestie opierają się na wynikach jednoramiennej próby NURTURE (badanie niższej wiarygodności). Można zatem przypuszczać, że w programie lekowym będą leczeni pacjenci bezobjawowi kwalifikowani na podstawie badań przesiewowych. Agencja nie dysponuje jednak danymi, które umożliwiłyby wiarygodną ocenę zarówno liczebności takiej populacji, jak i przewidywanej skali badań przesiewowych oraz możliwości jednostek realizujących program lekowy, tym samym nie jest w stanie oszacować dodatkowych wydatków płatnika w tym zakresie. Należy zwrócić uwagę, że badania przesiewowe są zazwyczaj wykonywane u pacjentów spokrewnionych z nosicielami mutacji związanej ze SMA, gdzie częstotliwość bezobjawowej mutacji SMN1 powinna występować znacznie częściej niż w populacji ogólnej (na podstawie niesystematycznie odnalezionych publikacji: Cobben 1995, Hahnen 1995, Prior 2004, Wang 1996, odsetek ten może wynosić 0,5-5%). Brak uwzględnienia pacjentów asymptomatycznych w analizie BIA może zaniżyć oszacowane przez wnioskodawcę inkrementalne wyniki BIA. Ze względu na zapisy wnioskowanego PL, do którego mogą być włączani pacjenci presymptomatyczni, zasadne wydaje się testowanie wpływu na wydatki płatnika wdrożenia badań przesiewowych w populacji spokrewnionej z chorymi na SMA lub w populacji ogólnej. Nie można wykluczyć, że w przyszłości rutynowe badania genetyczne wykrywające mutacje związane z ocenianym wskazaniem będą obecne również w Polsce. Należy zaznaczyć, że w ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył stałą chorobowość w horyzoncie czasowym. Wprowadzenie rutynowych badań przesiewowych noworodków stopniowo zwiększałoby liczbę pacjentów zarówno presymptomatycznych, jak i asymptomatycznych, a w takim układzie założenie o stałej chorobowości byłoby niewłaściwe.

Zmienne o największym wpływie na wydatki płatnika dotyczą również rocznej chorobowości SMA, ograniczenia populacji ze względu na przeciwwskazania kliniczne oraz wskaźników przekwalifikowania się pacjentów bez przeciwwskazań na stosowanie ocenianego leku. W przypadku wykluczenia wskaźników przekwalifikowania się pacjentów bez przeciwwskazań na stosowanie nusinersenu, inkrementalne wydatki płatnika mogą wzrosnąć nawet o 225% w pierwszym roku refundacji. Z uwagi na znaczną niepewność w zakresie niektórych zmiennych uwzględnionych w modelu, które w istotny sposób zwiększają wydatki płatnika, zasadne byłoby rozważenie wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka opartego na mechanizmie cappingu, który zabezpieczyłby budżet płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem wydatków. Wnioskodawca zwrócił uwagę na ograniczenie analizy związanej z liczebnością prognozowanej populacji docelowej: *„Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet. Wykorzystano opublikowane informacje maksymalizujące liczbę pacjentów w Polsce, które nie pozwalają jednoznacznie potwierdzić wielkości populacji docelowej dla wnioskowanej technologii”*.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna ma na celu wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania leku Spinraza (nusinersen) we wnioskowanym wskazaniu.

W AR rozważono perspektywę i horyzont czasowy analizy analogiczne do BIA, tj. wydatki płatnika publicznego w trzech pierwszych latach funkcjonowania wnioskowanego PL.

Autorzy analizy zaproponowali dwa rozwiązania mające na celu uwolnienie środków na refundację nusinersenu.

W pierwszym wariantcie wnioskodawca rozważył redukcję o średnio 15% oficjalnej ceny wybranych leków (aflibercept, ranibizumab, ustekinumabum, wemurafenib) przy kolejnej decyzji refundacyjnej. Wybór wymienionych leków warunkowany był spełnieniem kryteriów, takich jak wysokie wydatki z budżetu przeznaczone na ich refundację w 2016 roku, brak możliwości wprowadzenia pierwszego odpowiednika w latach 2018 – 2020 czy zakończenie aktualnego okresu refundacji w latach 2018 – 2020.

Drugie proponowane przez autorów analizy rozwiązanie polega na: „objęciu refundacją wybranych leków biopodobnych lub leków „generycznych” po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu cen tych leków zapewniających redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczonego na refundację cen leków oryginalnych. Poziom redukcji ustalono w stopniu analogicznym do tej obowiązującej dla pierwszych odpowiedników w grupie limitowej zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt.1 ustawy o refundacji”. W tym celu zidentyfikowano leki, dla których będzie zakończony okres ochrony patentowej, zgodnie z informacjami zamieszczonym na stronie gabionline.net (Capecitabinum, Imatinibum, Infliximabum, Cinacalcetum, Etanerceptum, Glatirameri acetat, Lamivudinum, Pemetreksedum, Hydroxycarbamidum, Ondansetronum PO, Voriconazolum, Tenofovirum disoproxilum, Bendamustinum hydrochloridum, Capecitabinum, Imatinibum, Infliximabum, Cinacalcetum, Etanerceptum, Glatirameri acetat, Lamivudinum, Pemetreksedum, Hydroxycarbamidum, Ondansetronum PO, Voriconazolum, Tenofovirum disoproxilum, Bendamustinum hydrochloridum). Oszacowano, że obniżenie cen wybranych produktów będzie wynosić średnio 35% (średnia redukcja kosztu leków szpitalnych obserwowana w ostatnich latach po wprowadzeniu kolejnego produktu do grupy). Założono również, że proces administracyjny potrwa 3-miesiące zanim lek wejdzie do Wykazu. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków oszacowano na podstawie komunikatów DGL za okres styczeń – grudzień dla lat 2015-2016. Przyjęto założenie o stałym wykorzystaniu produktów leczniczych w analizowanym horyzoncie AR.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki AR wnioskodawcy.

Tabela 89. Inkrementalny wynik AR oraz BIA [PLN]

	I rok	II rok	III rok	Łącznie (I-III rok)
<b>Wyniki AR</b>	263 161 690	357 274 543	411 048 223	1 031 484 455
<b>Wynik BIA (wariant podstawowy, z RSS)</b>				
<b>Wynik BIA (wariant podstawowy, bez RSS)</b>	225 964 127	411 341 334	443 554 671	1 080 860 132
<b>Wynik BIA (wariant maksymalny, z RSS)</b>				
<b>Inkrementalny wynik AR i BIA (wariant podstawowy, z RSS)</b>				
<b>Inkrementalny wynik AR i BIA (wariant podstawowy, bez RSS)</b>	-37 197 563	54 066 791	32 506 448	49 375 677
<b>Inkrementalny wynik AR i BIA (wariant maksymalny, z RSS)</b>				

Wdrożenie obu proponowanych rozwiązań wygeneruje oszczędności w budżecie płatnika publicznego w wysokości **1 031 484 455 PLN** w okresie trzech lat. Rozpatrując wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS, płatnik publiczny zaoszczędzi ok. **mln PLN** w analizowanym horyzoncie czasowym, zatem zaproponowane rozwiązania pokryją wzrost wydatków związanych z refundacją nusinersenu. Natomiast w wariantcie maksymalnym BIA z RSS oraz w wariantcie podstawowym BIA bez RSS proponowane w ramach AR rozwiązania nie kompensują wydatków płatnika związanych z refundacją wnioskowanej technologii w rozważanym horyzoncie analizy.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- **Dr hab. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska – KW w dziedzinie neurologii dziecięcej:**

### Kryteria kwalifikacji:

„Konieczne uzyskanie zgody pacjenta na leczenie zwłaszcza w przypadkach pacjentów z SMA 2 i 3”

- **Uwagi Agencji**

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji, do wnioskowanego PL będą włączani pacjenci z rozpoznaniem SMA 5q potwierdzonym badaniem genetycznym. Badania przy kwalifikacji do programu obejmują badanie neurologiczne z oceną w skali CHOP-INTEND/HINE/HFSME, ale brak jest jakichkolwiek zapisów określających kryteria objawowego rozpoznania SMA. Istnieje zatem możliwość, że do przedmiotowego PL będzie zakwalifikowany pacjent asymptotyczny/presymptomatyczny z pozytywnym wynikiem badań genetycznych. Niektóre dane literaturowe wskazują na przypadki pacjentów asymptotycznych z potwierdzoną bialleliczną delecją eksonu 7 genu SMN1, co sugeruje inny niż mutacja SMN1, czynnik determinujący fenotyp SMA (Jędrzejowska 2011, Hahnen 1995, Cobben 1995). W przypadku pacjentów asymptotycznych z potwierdzoną mutacją SMN1 czynnikami kompensującymi objawy mogą być zmiany w liczbie kopii SMN2, zasięg delecji SMN1 lub inny gen modyfikujący (Prior 2004). Badania genetyczne najczęściej obejmują rodzeństwo i rodziców pacjentów z objawami SMA. Biorąc pod uwagę wysoki koszt nusinersenu, należy rozważyć, czy wnioskowany PL nie powinien jednoznacznie wykluczać pacjentów bezobjawowych z potwierdzoną mutacją SMN1, którzy, jak wskazują niektóre badania, mogą przez wiele lat (lub w ogóle) nie przejawiać objawów SMA. W przypadku podejrzenia SMA testy genetyczne stanowią potwierdzenie diagnozy stawianej na podstawie objawów klinicznych (D’Amico 2011). Należy zwrócić uwagę, że wdrożenie na szeroką skalę badań przesiewowych w kierunku mutacji SMN mogłoby się przełożyć na wzrost liczby diagnozowanych pacjentów asymptotycznych spełniających kryteria włączenia do przedmiotowego PL.

Należy zwrócić uwagę, że w ramach badań przy kwalifikacji do proponowanego programu lekowego znajduje się badanie liczby kopii genu SMN2, natomiast liczba kopii SMN2 nie ma wpływu na ewentualną kwalifikację do programu, zatem badanie potwierdzające liczbę kopii genu SMN2 nie jest wykorzystywane jako kryterium kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. W tym miejscu warto również zwrócić uwagę, że do badania ENDEAR kwalifikowani byli jedynie pacjenci z liczbą kopii SMN2 równą 2 (99% pacjentów włączonych do badania miało 2 kopie SMN2). W przypadku badania CHERISH 88% pacjentów miało 3 kopie SMN2 a 8% 2 kopie SMN2, zatem tylko ok. 4% pacjentów miało inną niż 2 lub 3 liczbę kopii genu SMN2.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Spinraza (nusinersen) we wskazaniu *rdzeniowy zanik mięśni*, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.01.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *nusinersen*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje, w tym 1 pozytywną z ograniczeniami (CADTH 2018) oraz 1 negatywną (NCPE 2017). Zgodnie z treścią dokumentu CADTH warunkiem refundacji nusinersenu jest obniżenie ceny leku, opieka specjalisty doświadczonego w SMA oraz zebranie danych na temat efektywności praktycznej wnioskowanej technologii. Ponadto, rekomendacja definiuje kryteria populacji docelowej, takie jak: potwierdzona badaniami genetycznymi mutacja 5q i dwie kopie genu SMN2, maksymalny czas trwania SMA nie dłuższy niż 26 tygodni, moment wystąpienia pierwszych objawów choroby po pierwszym tygodniu lecz nie później niż w 7 miesiącu życia oraz brak inwazyjnej wentylacji. Z kolei w uzasadnieniu negatywnej rekomendacji NCPE odniesiono się do braku efektywności kosztowej ocenianej technologii. Należy podkreślić, że nusinersen został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dopiero 30 maja 2017 r., co przekłada się na niewielką liczbę dostępnych rekomendacji finansowych.

**Tabela 90. Rekomendacje refundacyjne dla nusinersenu we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni.**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2018	Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni 5q	<p>CDEC <b>rekomenduje finansowanie</b> nusinersenu w leczeniu SMA 5q, <b>pod warunkiem</b> spełnienia poniższych kryteriów i warunków.</p> <p><u>Kryteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Udokumentowana badaniem genetycznym homozygotyczna delecja, homozygotyczna mutacja lub heterozygota złożona (<i>compound heterozygote</i>) 5q SMA;</li> <li>• Udokumentowane badaniami genetycznymi dwie kopie genu SMN2;</li> <li>• Czas trwania choroby nie dłuższy niż 26 tygodni z pierwszymi objawami klinicznymi choroby charakterystycznymi dla SMA po pierwszym tygodniu od momentu urodzenia i nie później niż w 7 miesiącu życia;</li> <li>• Pacjent nie wymaga stałej inwazyjnej wentylacji;</li> <li>• Leczenie powinno być przerwane w sytuacji, gdy przed <math>\geq 5</math> dawką nusinersenu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nie wykazano utrzymania kamieni miłowych funkcji motorycznych (poprzez ocenę w sekcji 2 skali HINE), lub</li> <li>○ Nie wykazano poprawy kamieni miłowych funkcji motorycznych (poprzez ocenę w sekcji 2 skali HINE), lub</li> <li>○ Konieczna jest stała inwazyjna wentylacja.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Warunki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Znaczące obniżenie ceny;</li> <li>• Opieka specjalisty z doświadczeniem w zakresie diagnostyki i postępowania ze SMA;</li> <li>• Zebranie dowodów na temat skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego stosowania nusinersenu w leczeniu SMA.</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2017		<p>NCPE <b>nie rekomenduje refundacji</b> nusinersenu w leczeniu 5q SMA w cenie wnioskowanej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Ocena ekonomiczna wskazuje, że nusinersen nie jest kosztowo-efektywny w leczeniu niemowlęcej i późnej postaci SMA. Wymagane jest 10-krotne obniżenie ceny nusinersenu w leczeniu niemowlęcej postaci SMA, aby osiągnąć ICER bliski progowi 45 000€/QALY. W przypadku późnej postaci SMA kosztowa efektywność nusinersenu jest jeszcze mniejsza i 20-krotna redukcja ceny skutkuje w ICER nieco poniżej 100 000€/QALY. Wpływ na budżet w horyzoncie 5-letnim szacowany jest na 37,99 mln €.</p>



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 91. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	100%	Zgodnie z rejestracją EMA; refundacja szpitalna	-
Belgia	-	Oczekuje na decyzje refundacyjną	-
Bułgaria	-	-	-
Cypr	-	-	-
Czechy	100%	Refundacja indywidualna; oczekuje na decyzję refundacyjną	-
Dania	100%	Pacjenci z presymptomatycznym SMA oraz SMA typu 1 z 2 kopiami SMN2	-
<b>Estonia</b>	-	-	-
Finlandia	100%	Zgodnie z rejestracją EMA	-
Francja	100%	Cena ATU (Autorisation temporaire d'utilisation)	-
<b>Grecja</b>	100%	Refundacja indywidualna; oczekuje na decyzje refundacyjną	-
Hiszpania	-	Oczekuje na decyzje refundacyjną	-
Holandia	-	Oczekuje na decyzje refundacyjną	-
Irlandia	-	Oczekuje na decyzje refundacyjną	-
Islandia	-	Oczekuje na decyzje refundacyjną	-
Liechtenstein	100%	Pacjenci z SMA poniżej 20 r. ż.	-
<b>Litwa</b>	-	-	-
Luksemburg	100%	Zgodnie z rejestracją EMA	-
<b>Łotwa</b>	-	-	-
Malta	-	-	-
Niemcy	100%	Zgodnie z rejestracją EMA	-
Norwegia	100%	Refundacja indywidualna; oczekuje na decyzje refundacyjną	-
<b>Portugalia</b>	-	Oczekuje na decyzje refundacyjną	-
Rumunia	-	-	-
<b>Słowacja</b>	-	Złożenie aplikacji refundacyjnej w styczniu 2018	-
Słowenia	-	Oczekuje na decyzje refundacyjną	-
Szwajcaria	100%	Pacjenci z SMA poniżej 20 r. ż.	-
Szwecja	100%	Refundacja indywidualna; oczekuje na decyzje refundacyjną	-
<b>Węgry</b>	-	-	-
Wielka Brytania	-	Oczekuje na decyzje refundacyjną	-
Włochy	100%	Zgodnie z rejestracją EMA	-

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Spinraza jest finansowany w 13 krajach (należy dodać, że w 4 krajach – Czechy, Grecja, Norwegia i Szwecja – jest to refundacja indywidualna, a lek czeka na decyzję refundacyjną) UE i EFTA (na 30 wskazanych). W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Nusinersen jest refundowany w jednym kraju o PKB zbliżonym do Polski (Grecja, jednak należy dodać, że jest to refundacja indywidualna, a lek czeka na decyzję refundacyjną).

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 29.11.2017 r., znak PLR.4600.892.2017.17.PB (data wpływu do AOTMiT 30.11.2017) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Spinraza (nusinersen), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiol. 5 ml, EAN: 5713219500975, w ramach programu lekowego: „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.01.2018 r., znak OT.4331.12.2017.PK.4. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.01.2017 r. pismem z dnia 29.01.2017 r.

### Problem zdrowotny

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

SMA dzieli się na cztery typy:

- Typ I (SMA 1) – objawia się we wczesnym niemowlęctwie, a nawet w okresie prenatalnym, i jest postacią najcięższą, a także najczęstszą, niemal połowa przypadków SMA to postać pierwsza. Osłabienie pojawia się w pierwszych tygodniach lub miesiącach życia, a niemowlę ma trudności z oddychaniem, ssaniem, przełykaniem i nie jest w stanie utrzymać głowy pionowo, przewracać się na bok ani siedzieć bez oparcia. Pacjent wymaga opieki paliatywnej, wspomaganie oddechu, właściwego postępowania w przypadku zakrzuszeń, sztucznego dożywiania.
- Typ II (SMA 2) – objawia się w późnym niemowlęctwie, albo wczesnym dzieciństwie, najczęściej między 6. a 18. miesiącem życia. Niezależnie od czasu wystąpienia pierwszych objawów, jeżeli dziecko było w stanie samodzielnie (bez oparcia) utrzymać pozycję siedzącą, nawet gdyby później zatraciło tę umiejętność, to jest to SMA 2. W tej postaci choroby osłabieniu i zanikowi ulegają w pierwszej kolejności mięśnie ksojne (bliższe tułowia), a następnie mięśnie odsiebne (znajdujące się dalej od tułowia). Nogi słabną zwykle wcześniej niż ręce, które, choć także tracą siłę, pozostają sprawne najdłużej, pozwalając wykonywać najbardziej niezbędne czynności. Największe zagrożenie stanowi osłabienie mięśni odpowiedzialnych za oddychanie, dlatego niezbędna jest opieka pulmonologiczna. Konieczne może okazać się czasowe lub stałe wprowadzenie wspomaganie oddechu, najczęściej nieinwazyjnego. Bardzo wczesnie może pojawić się skrzywienie kręgosłupa (najczęściej skolioza). Skolioza może powodować znaczny dyskomfort, utrudniać utrzymanie stabilnej pozycji i przemieszczanie, może też negatywnie wpływać na samoocenę oraz ograniczać i osłabiać funkcje oddechowe.
- Typ III (SMA 3) – objawia się w wieku dziecięcym i młodzieńczym. Pacjent w którymkolwiek momencie był w stanie stać bez podparcia albo według innych lekarzy, zrobić samodzielnie trzy kroki. Osoby w tym stanie są w stanie samodzielnie chodzić do trzeciej lub czwartej dekady życia (typ 3b), czasem jednak utrata zdolności chodzenia następuje jeszcze we wczesnym dzieciństwie (typ 3a). W typie SMA 3 obserwuje się ogromne zróżnicowanie nasilenia objawów.

- Typ IV (SMA 4) – występuje w wieku dorosłym, zwykle w czwartej lub piątej dekadzie życia. W tej postaci przebieg choroby jest najłagodniejszy – zazwyczaj chory doświadcza tylko trudności z chodzeniem.

W niektórych opracowaniach wyróżnia się również typ 0 (prenatalny).

### Alternatywne technologie medyczne

Opieka standardowa (najlepsza terapia wspomagająca; BSC) – przyjęto, że dla nusinersenu (dodanego do BSC) najbardziej odpowiednim komparatorem jest placebo wraz z najlepszą terapią wspomagającą (BSC), stanowiącą aktualnie jedyny sposób postępowania terapeutycznego u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni. Należy mieć jednak na uwadze, że stosowanie leku nusinersen u pacjentów z SMA może w znacznym stopniu zmniejszać intensywność i zmieniać rodzaj stosowanej terapii podtrzymującej.

### Skuteczność kliniczna, praktyczna i profil bezpieczeństwa

- **SMA typu I**

Wyniki AK w zakresie skuteczności nusinersenu w populacji pacjentów chorych na SMA typu I wykazały, że w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu względem pozorowanego leczenia, wiązało się z istotnie statystycznie (1) wyższą szansą na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg sekcji 2 skali HINE; (2) wyższą szansą na uzyskanie  $\geq 2$  punktowej poprawy w zakresie kopania wg sekcji 2 skali HINE; (3) wyższą szansą na uzyskanie  $\geq 1$  punktowej poprawy w zakresie trzymania głowy, przekręcania się, siedzenia i raczkowania wg sekcji 2 skali HINE; (4) wyższą szansą na uzyskanie pełnej kontroli trzymania głowy i pełnej kontroli w zakresie rozmyślnego chwytania; (5) większą średnią liczbą osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego; (6) mniejszym ryzykiem zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji; (7) mniejszym ryzykiem zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji w subpopulacji pacjentów, u których czas trwania SMA był krótszy od mediany dla wszystkich pacjentów; (8) wyższym prawdopodobieństwem polepszenia funkcji motorycznych o  $\geq 4$  punkty w skali CHOP-INTEND oraz poprawy funkcji motorycznych o  $\geq 1$  punkt w skali CHOP-INTEND; (9) niższym ryzykiem pogorszenia funkcji motorycznych o  $\geq 4$  punkty w skali CHOP-INTEND, poprawy funkcji motorycznych o  $\geq 1$  punkt w skali CHOP-INTEND, pogorszeniem funkcji motorycznych o  $\geq 1$  punkt w skali CHOP-INTEND; (10) niższym ryzykiem pogorszenia funkcji motorycznych o  $\geq 4$  punkty w skali CHOP-INTEND oraz pogorszeniem funkcji motorycznych o  $\geq 1$  punkt w skali CHOP-INTEND; (11) zwiększeniem średniej poprawy funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND; (12) wyższą szansą na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi w zakresie amplitudy CMAP; (13) zwiększeniem prawdopodobieństwa wzrostu lub utrzymania wartości  $\geq 1$  mV średniej amplitudy złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia (CMAP) dla nerwu strzałkowego oraz łokciowego; (14) niższym przyrostem długości ciała. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic między nusinersenem a leczeniem pozorowanym wykazano w zakresie: (1) szansy na uzyskanie  $\geq 1$  punktowej poprawy w zakresie stania oraz chodzenia wg sekcji 2 skali HINE; (2) szansy na uzyskanie pełnej kontroli w zakresie siedzenia, kopania, przekręcania się, raczkowania, stania, chodzenia wg sekcji 2 skali HINE; (3) ryzyka konieczności stosowania stałej wentylacji, ryzyka zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji w subpopulacji pacjentów, u których czas trwania SMA był dłuższy od mediany dla wszystkich pacjentów; (4) rocznego wskaźnika ciężkich zdarzeń oddechowych, rocznego wskaźnika hospitalizacji; (5) średniego czasu wyrażonego w %, przez jaki pacjenci wymagali wspomaganego oddychania; (6) zmiany obwodu ramienia, klatki piersiowej, głowy, zmiany stosunku obwodu głowy do obwodu klatki piersiowej, masy ciała względem wartości początkowych.

Wyniki AK w zakresie bezpieczeństwa nusinersenu w populacji pacjentów chorych na SMA typu I wykazały, że w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, stosowanie wielokrotnych dawek ocenianego leku względem pozorowanego leczenia, wiązało się z istotnie statystycznie (1) niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; (2) niższym ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu i zgonu z powodu schorzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; (3) niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych, tetencji wydzieliny oskrzelowej; (4) niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego zakończenia leczenia: zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, niewydolności oddechowej; (5) wyższym ryzykiem wystąpienia infekcji i zakażeń pasożytniczych w ciągu 72 godzin od podania nusinersenu. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie, m.in.: ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych (ogółem), poważnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych/potencjalnych działań niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych; (2) ryzyka wystąpienia: gorączki, zaparcia, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, trudności w oddychaniu; (3) ryzyka wystąpienia następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych: ciężkich trudności w oddychaniu, niewydolności oddechowej, niedodmy, zapalenia płuc, ciężkiej niewydolności

oddechowej; (4) ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego zakończenia leczenia: zaburzeń sercowych; (5) ryzyka wystąpienia w okresie 72 godzin od podania nusinersenu następujących zdarzeń niepożądanych: zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, urazów, zatruc i powikłań poproceduralnych; (6) ryzyka zgonu z powodu schorzeń serca, ogólnych schorzeń i stanów w miejscu podania, schorzeń układu nerwowego.

Ograniczenia próby klinicznej ENDEAR opisano w Rozdz. 4 niniejszej AWA.

### **SMA typu II lub III (analiza końcowa badania CHERISH)**

Wyniki AK w zakresie skuteczności nusinersenu w populacji pacjentów chorych na SMA typu II lub III wykazały, że w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu względem pozorowanego leczenia, wiązało się z istotnie statystycznie (1) lepszą oceną funkcji motorycznych w skali HFMSE; (2) większą szansą na uzyskanie poprawy funkcji motorycznych o  $\geq 3$  punkty w skali HFMSE; (3) wyższą średnią liczbą osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg WHO, w przeliczeniu na pacjenta; (4) lepszą oceną sprawności kończyn górnych w skali RULM. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic między nusinersenem a leczeniem pozorowanym wykazano w zakresie proporcji pacjentów, którzy osiągnęli nowy kamień milowy rozwoju ruchowego wg WHO oraz odsetka pacjentów chodzących ze wsparciem oraz stojących samodzielnie.

Wyniki AK w zakresie bezpieczeństwa nusinersenu w populacji pacjentów chorych na SMA typu II lub III wykazały, że w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu względem pozorowanego leczenia, wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia (1) potencjalnych działań niepożądanych/działań niepożądanych, bólu pleców, bólu głowy i wymiotów; (2) niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: zapalenia płuc, kamieni kałowych, grypy i odwodnienia. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic zaobserwowano w zakresie (1) ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych czy przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; (2) ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: gorączki, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu czy zapalenia nosogardzieli; (3) ryzyka wystąpienia w ciągu 72 godzin od procedury punkcji lędźwiowej krwawienia z nosa.

Ograniczenia próby klinicznej ENDEAR opisano w Rozdz. 4 niniejszej AWA.

### **Pacjenci bezobjawowi z genetycznie potwierdzonym SMA**

Wyniki dla tej populacji pochodzą z badania o niższej wiarygodności; jednoramiennego, bez grupy kontrolnej, a dostępne wyniki dotyczą częściowej analizy danych z badania przedstawionego dla mniejszej liczby pacjentów (N=20), niż zakładano zrekrutować (N=25). Ponadto, brak jest publikacji pełnotekstowej zawierającej wyniki z tej próby klinicznej. Z uwagi na to, że badanie było prowadzone z grupie niemowląt, niemożliwa była ocena części punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa raportowanych werbalnie.

Wyniki AK w zakresie skuteczności nusinersenu w populacji bezobjawowej z genetycznie potwierdzonym SMA wykazały, że stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu w populacji presymptomatycznych pacjentów z SMA (zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby) spowodowało, że (1) żaden z pacjentów nie zmarł lub nie wymagał stałej wentylacji w czasie uczestnictwa w badaniu; (2) u wszystkich chorych nastąpiła poprawa w większości kategorii kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych w skali HINE w 183, 302, 365 i 421 dniu obserwacji; (3) nastąpił wzrost średniej liczby osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego w skali HINE, względem wartości początkowych o 18,2 w 421 dniu obserwacji; (4) 88%, 91% i 100% pacjentów osiągnęło przewidywany dla wieku kamień rozwoju milowego w skali HINE w kategorii kontroli trzymania głowy odpowiednio 183, 302 i 365 dnia obserwacji; (5) 81%, 82% i 78% osiągnęło przewidywany dla wieku kamień rozwoju milowego w skali HINE w kategorii siedzenia, odpowiednio 183, 302 i 365 dnia obserwacji; (6) 72% (13/18) chorych uzyskało maksymalny wynik w skali HINE w zakresie kontroli trzymania głowy, 72% (13/18) w zakresie kopania, 67% (12/18) w siedzeniu, 17% (3/18) w staniu a 11% (2/18) w samodzielnym chodzeniu w momencie ostatniej odnotowanej wizyty; (7) średnia poprawa funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND wynosiła 4,2 punktu w 421 dniu obserwacji; (8) 89% (16/18) pacjentów osiągnęło i utrzymało poprawę funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, a 39% (7/18) pacjentów uzyskało najwyższy możliwy wynik; obniżenie łącznego wyniku w skali CHOP-INTEND o  $>4$  punkty na ostatniej odnotowanej wizycie, względem wartości początkowych zaobserwowano jedynie u 5,5% (1/18) pacjentów; (9) średnia liczba osiągniętych głównych kamieni milowych rozwoju ruchowego według skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wynosiła 5, u chorych otrzymujących nusinersen w dawce 12 mg, w 421 dniu obserwacji; (10) 100% pacjentów siedziało bez wsparcia, 20% pacjentów raczkowało, 60% pacjentów stało ze wsparciem, 20% pacjentów chodziło ze wsparciem,

80% pacjentów stało samodzielnie, natomiast żaden nie chodził samodzielnie w 421 dniu obserwacji; (11) u 4 pacjentów w czasie obserwacji stwierdzono objawy świadczące o SMA; (12) średni wzrost amplitudy CMAP dla nerwu łokciowego wnosił 1,84 mV, natomiast dla nerwu strzałkowego 0,5 mV w 365 dniu obserwacji, względem wartości początkowych. Dodatkowo, na 16 przeanalizowanych par obejmujących pacjenta leczonego nusinersenem i starsze nieleczone rodzeństwo, chorzy otrzymujący nusinersen osiągnęli kamienie milowe rozwoju ruchowego, które były nieosiągalne dla ich nieleczonych braci/siostr z SMA. Nie odnotowano przypadku, w którym starsze rodzeństwo niepoddane terapii osiągnęło kamień milowy rozwoju ruchowego, którego nie uzyskałby pacjent leczony nusinersenem.

Wyniki AK w zakresie bezpieczeństwa nusinersenu w populacji bezobjawowej z genetycznie potwierdzonym SMA wykazały, że stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu w populacji pacjentów z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby, w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni spowodowało, że (1) u 80% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, u 55% poważne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane, u 10% poważne zdarzenia niepożądane, u 15% zdarzenia niepożądane mogące mieć związek ze stosowanym leczeniem, u 25% zdarzenia niepożądane mogące mieć związek z punkcją lędźwiową, u 30% ciężkie zdarzenia niepożądane; (2) u żadnego z pacjentów nie wystąpiły działania niepożądane ani ciężkie działania niepożądane; (3) żaden pacjent nie zmarł jak i żaden chory nie przerwał terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; (4) 65% pacjentów doświadczyło infekcji/zakażeń pasożytniczych, 45% zaburzeń związanych ze skórą i tkanką podskórną, 40% zaburzeń żołądkowo-jelitowych, 30% ogólnych zaburzeń w miejscu podania leku, u 30% wystąpiły schorzenia układu oddechowego/klatki piersiowej/śródpiercia a 20% zaburzeń metabolizmu i odżywiania; (5) u 40% chorych odnotowano infekcje górnych dróg oddechowych, u 25% gorączkę, u 20% zapalenie nosogardzieli, u 15% zapalenie ucha środkowego, u 15% - kaszel, grypę, obrzęk błony śluzowej nosa czy biegunkę.

Ograniczenia próby klinicznej NURTURE opisano w Rozdz. 4 niniejszej AWA.

Wnioskodawca zwrócił uwagę na fakt, że brak jest badań randomizowanych porównujących bezpośrednio nusinersen w populacji pacjentów z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów. Należy zatem podkreślić, że decyzja o leczeniu pacjentów presymptomatycznych SMA nie ma podstaw w postaci dowodów z badań o wyższej wiarygodności. Ponadto, niektóre dane literaturowe wskazują, że osoby z potwierdzoną mutacją SMN1 mogą przez wiele lat (lub w ogóle) nie mieć symptomów choroby. Należy podkreślić, że skuteczność i bezpieczeństwo nusinersenu w presymptomatycznej populacji SMA były oceniane jedynie w jednoramiennym badaniu NURTURE (wyniki opublikowane tylko w postaci raportu z badania i abstraktów konferencyjnych). Brak prospektywnego porównania z grupą pacjentów presymptomatycznych leczonych placebo ogranicza możliwość wnioskowania na temat efektu klinicznego nusinersenu wśród pacjentów bezobjawowych.

Należy podkreślić, że nie odnaleziono opublikowanych badań dotyczących skuteczności interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwoliłyby na wzmocnienie wnioskowania – w zidentyfikowanych badaniach w rzeczywistej praktyce klinicznej oceniano głównie bezpieczeństwo podawania nusinersenu drogą punkcji lędźwiowej. Należy jednak uwzględnić fakt, że rdzeniowy zanik mięśni należy do chorób ultrarazadkich, a więc liczba pacjentów, którzy mogą brać udział w badaniach klinicznych jest ograniczona; ponadto brak danych z zakresu skuteczności praktycznej może wynikać z faktu, że nusinersen został niedawno zarejestrowany zarówno w Stanach Zjednoczonych (grudzień 2016) jak i Unii Europejskiej (maj 2017). W dniu 06.02.2018 r. Agencja otrzymała od przedstawiciela fundacji SMA dodatkowe materiały zawierające niepublikowane opracowania (postery naukowe) zaprezentowane na Międzynarodowym Kongresie SMA (Kraków, 25-27.01.2018 r.), w tym dane z badań nad skutecznością praktyczną nusinersenu w leczeniu SMA. Ze względu na upływający termin realizacji prac nad niniejszym dokumentem oraz charakter otrzymanych źródeł informacji, Agencja nie przedstawiła wyników i wniosków z tych badań (otrzymane materiały zostaną przedstawione członkom Rady Przejrzystości). Ponadto, brak jest badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z SMA typu 0 i SMA typu IV (ta populacja może być włączona do wnioskowanego PL). Warto zwrócić uwagę, że włączone do analizy klinicznej badania obejmują chorych na SMA z 2-3 kopiami genu SMN2 (pow. 95% populacji włączonej do badań), a wnioskowany PL może włączać pacjentów niezależnie od tego kryterium. Istotnym ograniczeniem w świetle dożywotnego charakteru wnioskowanej technologii jest brak długoterminowych danych na temat bezpieczeństwa nusinersenu.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

W przypadku SMA typu I, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie nusinersenu w miejsce opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 2 130 341 PLN/QALY bez RSS ( [redacted] PLN/QALY z RSS) z perspektywy NFZ, 2 130 065 PLN/QALY bez RSS ( [redacted] PLN/QALY z RSS) z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 1 156 620 PLN/QALY bez RSS

( [redacted] PLN/QALY z RSS) z perspektywy społecznej. W żadnym przypadku nusinersen nie jest użyteczny kosztowo w odniesieniu do progu opłacalności (134 514 PLN/QALY).

W przypadku SMA typu II, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie nusinersenu w miejsce opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 6 971 998 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS) z perspektywy NFZ, 6 953 257 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS) z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 4 627 322 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS) z perspektywy społecznej. W żadnym przypadku nusinersen nie jest użyteczny kosztowo w odniesieniu do progu opłacalności (134 514 PLN/QALY).

W przypadku SMA typu III, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie nusinersenu w miejsce opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 8 882 619 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS) z perspektywy NFZ, 8 872 654 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS) z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 14 111 012 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS) z perspektywy społecznej. W żadnym przypadku nusinersenu nie jest użyteczny kosztowo w odniesieniu do progu opłacalności (134 514 PLN/QALY).

Dodatkowo na prośbę Agencji wnioskodawca przedstawił zagregowany wynik analizy ekonomicznej, uwzględniający wszystkie 3 typy SMA łącznie. Do poniższych szacunków wykorzystano założenie, że pacjenci z I typem SMA stanowią 24,7% populacji docelowej, pacjenci z typem II 58,5% natomiast pacjenci ze SMA typu III będą stanowić 16,9% populacji docelowej. Oszacowane współczynniki ICUR wynoszą odpowiednio z perspektywy: NFZ, wspólnej (NFZ + pacjent), społeczeństwa: 5 235 068 PLN, 5 224 279 PLN, 3 329 252 PLN (bez RSS) lub [redacted] PLN, [redacted] PLN, [redacted] PLN (z RSS). W żadnym przypadku nusinersenu nie jest użyteczny kosztowo w odniesieniu do progu opłacalności (134 514 PLN/QALY).

### Wyniki analizy progowej

Przedstawione poniżej ceny progowe oszacowane przez analityków Agencji odnoszące się do aktualnego na dzień przekazania niniejszej AWA progu opłacalności – 134 514 PLN.

W związku z wykazaniem wyższości nusinersenu nad opieką standardową w badaniach RCT w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Oszacowana cena progowa, dla SMA typu I, za opakowanie leku wynosi 38 546,18 PLN z perspektywy NFZ, 38 590,42 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 54 475,85 PLN z perspektywy społecznej.

Oszacowana cena progowa, dla SMA typu II, za opakowanie leku wynosi 15 235,42 PLN z perspektywy NFZ, 16 175,74 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 21 845,04 PLN z perspektywy społecznej.

Oszacowana cena progowa, dla SMA typu III, za opakowanie leku wynosi 9 172,44 PLN z perspektywy NFZ, 9 570,12 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 8 642,37 PLN z perspektywy społecznej.

Oszacowana cena progowa, uwzględniająca łącznie 3 typy SMA, za opakowanie leku wynosi 18 195,31 PLN z perspektywy NFZ, 18 914,77 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz 25 337,36 PLN z perspektywy społecznej.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach analizy podstawowej oszacowano z perspektywy NFZ, że objęcie refundacją preparatu Spinraza (nusinersen) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN, odpowiednio w I, II i III roku refundacji z uwzględnieniem RSS. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno 225,96 mln PLN, 411,34 mln PLN i 443,55 mln PLN.

W wariancie minimalnym analizy, w ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Spinraza (nusinersen) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN, odpowiednio w I, II i III roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN. W omawianym wariancie wyniki BIA są o 62-68% niższe niż w analizie podstawowej. W wariancie maksymalnym analizy, w ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Spinraza (nusinersen) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN, odpowiednio w I, II i III roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN. W omawianym wariancie wyniki BIA są o 32-38% wyższe niż w analizie podstawowej.

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Jeden z ekspertów klinicznych zwraca uwagę na konieczność uzyskania zgody na leczenie pacjentów z II i III typem SMA. Dodatkowo należy rozważyć zasadność wykonywania oceny liczby kopii genu SMN2 w ramach badań przy kwalifikacji oraz włączanie do programu pacjentów asymptomatycznych/presymptomatycznych.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje, w tym 1 pozytywną z ograniczeniami (CADTH 2018) oraz 1 negatywną (NCPE 2017). Zgodnie z treścią dokumentu CADTH warunkiem refundacji nusinersenu jest obniżenie ceny leku, opieka specjalisty doświadczonego w SMA oraz zebranie danych na temat efektywności praktycznej wnioskowanej technologii. Ponadto, rekomendacja definiuje kryteria populacji docelowej, takie jak: potwierdzona badaniami genetycznymi mutacja 5q i dwie kopie genu SMN2, maksymalny czas trwania SMA nie dłuższy niż 26 tygodni, moment wystąpienia pierwszych objawów choroby po pierwszym tygodniu lecz nie później niż w 7 miesiącu życia oraz brak inwazyjnej wentylacji. Z kolei w uzasadnieniu negatywnej rekomendacji NCPE odniesiono się do braku efektywności kosztowej ocenianej technologii. Należy podkreślić, że nusinersen został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dopiero 30 maja 2017 r., co przekłada się na niewielką liczbę dostępnych rekomendacji finansowych.

**Uwagi dodatkowe**

Bez uwag.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 92. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przeгляд 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: „dooponowe 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. W związku z tym brak jest danych klinicznych dla ocenianej interwencji u pacjentów z SMA typu II (poza badaniem NURTURE) i III.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca odniósł się do różnic w dawkowaniu nusinersenu w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.</p> <p>Wnioskodawca odniósł się do różnic w schematach dawkowania nusinersenu w czasie procesu rejestracyjnego prowadzonego przez Europejską Agencję Leków (EMA). Odpowiedź firmy na dzień 120, złożona w formie eCTD za pośrednictwem wspólnego repozytorium, w odniesieniu do pytań EMA, w tym Pytania 16, została uznana za wystarczającą do ujednoczenia schematu dawkowania przez EMA.</p> <p>Agencja uznaje przedstawioną argumentację za wystarczającą.</p> <p>Zgodnie z autorami uzupełnień wymagań minimalnych:</p> <p>„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 ujednoczony w oparciu o pojawiające się wyniki z badań klinicznych. Proponowany schemat dawkowania ujednoczony 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”.</p>
<p>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 (źródeł 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 się znaleźć w tabelarycznej charakterystyce badań włączonych do PS (nawet jeśli nie zawierają wyników), np. dane dla punktów końcowych z badania EMBRACE (<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003657-33/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003657-33/DE</a>).</p>	TAK	Wnioskodawca uzupełnił brakujące dane.



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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).</p>	TAK	<p>Wnioskodawca uzupełnił analizę ekonomiczną o wyniki zagregowane dla 3 typów SMA łącznie – uzupełnienie polegało na oszacowaniu wyników jako średniej ważonej odsetkami pacjentów z poszczególnymi typami SMA.</p>
<p>Jeżeli 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 życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5. ust.6 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>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 w dawkowaniu 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 badaniu typu RCT (ze względu nie niezgodny z wnioskowanym sposób dawkowania nusinersenu). W związku z powyższym niespełnione są również § 5. ust.6 pkt 2 oraz § 5. ust.6 pkt 3.</p>	TAK	<p>Należy zwrócić uwagę, że 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 w pełni zgodny z dawkowaniem wnioskowanym, zgodnym z ChPL Spinraza. W związku z powyższym dyskusyjna pozostaje kwestia związana z okolicznościami opisanymi w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, Agencja uznaje jednak argumentację wnioskodawcy oraz fakt, że na podstawie m.in. wymienionych wyżej badań produkt leczniczy Spinraza został zarejestrowany przez EMA z dawkowaniem zgodnym z wnioskowanym.</p>
<p>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.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca uzupełnił brakujące dane.</p>

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza kliniczna:

- populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada w pełni populacji docelowej z wniosku, m.in. w zakresie liczby kopii genu SMN2 (brak dowodów dla pacjentów z liczbą kopii genu SMN2 >3) czy typu SMA (możliwość kwalifikacji do PL pacjentów z SMA typu IV).
- badania nie były prowadzone na licznej populacji i w odpowiednio długim okresie obserwacji, co wynika z ultraradkiego charakteru choroby i niedawnej rejestracji leku.

Analiza ekonomiczna:

- autorzy AE nie przeprowadzili walidacji konwergencji wyników uzyskanych z wykorzystaniem zastosowanego modelu.
- z powodu braku danych odnośnie skuteczności praktycznej nie zostały one uwzględnione w AE.

## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
000327-27	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000327-27/3rd">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000327-27/3rd</a>
000621-12	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000621-12/3rd">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000621-12/3rd</a>
001947-18	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001947-18/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001947-18/DE</a>
002098-12	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002098-12/IT">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002098-12/IT</a>
004422-29	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004422-29/IT">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004422-29/IT</a>
Bertini 2016	Bertini E, Hwu P, Reyna S i wsp. Phase 2 study design of antisense oligonucleotide nusinersen in presymptomatic infants with spinal muscular atrophy. <i>Neuromuscular Disorders</i> 2016, 26:S210
Bertini 2017	Bertini E, Hwu W-L, Reyna SP i wsp. Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): interim results from the NURTURE study. <i>European Journal of pediatric Neurology</i> 2017, 21:E14. OC28. Paper presented at: European Paediatric Neurology Society – 12th Congress. June 20-24, 2017. Lyon, France
Bishop 2018	Bishop K, Montes J, Finkel RS. Milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the Hammersmith Infant Neurological Exam-part 2: experience from a nusinersen clinical study. <i>Muscle Nerve</i> 2018; 57(1): 142-146.
CHERISH 2017	Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file. CS4 (CHERISH). A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with later-onset spinal muscular atrophy [CHERISH]. Clinical study report. Study number: 396443-CS4. Version 1. February 3, 2017
Chiriboga 2013	Chiriboga C, Swoboda K, Darras B i wsp. Results of an open-label, escalating dose study to assess the safety, tolerability, and dose range finding of a single intrathecal dose of ISIS-SMNRx in patients with spinal muscular atrophy. <i>Neurology</i> 2013 80:1 [abstrakt].
Chiriboga 2014	Chiriboga C, Swoboda K, Darras B i wsp. Results of a Phase 2 Study of ISIS-SMNRx in children with spinal muscular atrophy. <i>Neurology</i> 2014;83(2):e35
Chiriboga 2016	Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT i wsp. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN Rx) in children with spinal muscular atrophy. <i>Neurology</i> 2016;86(10):890-7.
Chiriboga 2017	Chiriboga CA, Darras B, Montes J i wsp. Nusinersen in treatment-naïve patients with later-onset spinal muscular atrophy (SMA): efficacy results from a phase 1b/2a multicentre study (CS2) and its open-label extension (CS12). Paper presented at: Cure SMA - 2017 Annual Conference. June 29-July 2, 2017. Orlando, FL, USA
Crawford 2017	Crawford T, De Vivo D, Bertini E i wsp. Efficacy and safety of nusinersen in genetically diagnosed infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): results from the second interim analysis of the ongoing, phase 2 NURTURE study. Paper presented at: Cure SMA - 2017 Annual Conference. June 29-July 2, 2017. Orlando, FL, USA
CS3B 2017	Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file. CS3B (ENDEAR). A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy. Clinical study report. Study number: ISIS 396443-CS3B. Version 1. February 10, 2017
Darras 2013	Darras BT, Chiriboga C, Swoboda K i wsp. Results of a first-in-human phase I study to assess the safety, tolerability, and dose range finding of a single intrathecal dose of ISIS-SMNRx in patients with spinal muscular atrophy. <i>Annals of Neurology</i> 2013;74(SUPPL. 17):S128 [abstrakt].
Darras 2014	Darras B, Chiriboga C, Swoboda K i wsp. Results of a phase 2 study of ISIS-SMNRx in children with spinal muscular atrophy. <i>Neuromuscular Disorders</i> 2014;24(9-10):920
Darras 2017	Darras B, Finkel R, Kuntz N i wsp. Primary efficacy and safety results from the phase 3 ENDEAR study of nusinersen in infants diagnosed with spinal muscular atrophy (SMA). Paper presented at: Muscular Dystrophy Association 2017 Scientific Conference; March 19-22, 2017; Arlington, VA, USA
De Vivo 2017	De Vivo DC, Hwu W-L, Reyna SP i wsp. Interim Efficacy and Safety Results from the Phase 2 NURTURE Study Evaluating Nusinersen in Presymptomatic Infants with Spinal Muscular Atrophy. <i>Neurology</i> 2017;88 (16, supplement 1): S46.003
FDA 2016	Center for Drug Evaluation and Research. Spinraza® Medical Review. FDA, APPLICATION NUMBER: 209531Orig1s000, 2016
Finkel 2014	Finkel R, Day J, Chiriboga C i wsp. Results of a phase 2 open-label study of ISIS-SMNRx in patients with infantile (type 1) spinal muscular atrophy. <i>Neurology</i> 2014;82(10 SUPPL. 1)
Finkel 2014a	Finkel RS, Day J, Chiriboga C i wsp. Results of a phase 2 open-label study of ISIS-SMNRx in patients with infantile (Type 1) spinal muscular atrophy. <i>Neuromuscular Disorders</i> 2014;24(9-10):920
Finkel 2016	Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J i wsp. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. <i>The Lancet</i> 2016;388(10063):3017-26
Finkel 2016a	Finkel R, Chiriboga C, Vajsar J i wsp. Interim results of a phase 2 clinical study of nusinersen (ISIS-SMNRX) in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy. <i>Annals of Neurology</i> 2016;80(Supplement 20):S371-S372

<b>Finkel 2016b</b>	Finkel R, Chir boga C, Vajsar J i wsp. Interim results of a phase 2 clinical study of nusinersen (ISIS-SMNRX) in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy. <i>Neurology</i> 2016;86(16):P5.004
<b>Finkel 2017</b>	Finkel RS, Darras BT, Kirschner J i wsp. Nusinersen demonstrates efficacy in infants with and without permanent ventilation: Final results from the ENDEAR study. Paper presented at: Cure SMA - 2017 Annual Conference. June 29-July 2, 2017. Orlando, FL, USA
<b>Finkel 2017a</b>	Finkel R, Kuntz N, Mercuri E i wsp. Efficacy and safety of nusinersen in infants with spinal muscular atrophy (SMA): final results of the phase 3 ENDEAR study. <i>European Journal of pediatric Neurology</i> 2017, 21:E149-E15. OC29. Paper presented at: European Paediatric Neurology Society – 12th Congress. June 20-24, 2017. Lyon, France
<b>Finkel 2017b</b>	Finkel R, Kuntz N, Mercuri E i wsp. Interim efficacy and safety results from the phase 3 ENDEAR study of nusinersen in infants diagnosed with spinal muscular atrophy (SMA). Paper presented at: 43rd British Paediatric Neurology Association - Annual Conference; January 11-13, 2017; Cambridge, UK
<b>Finkel 2017b</b>	Finkel R, Mercuri E, Kirschner J i wsp. Efficacy and safety of nusinersen in children with later-onset spinal muscular atrophy (SMA): interim results of the phase 3 CHERISH study. Paper presented at: American Academy of Neurology 2017; Apr 22-28, 2017; Boston, MA, USA
<b>Haché 2016</b>	Haché M, Swoboda KJ, Sethna N i wsp. Intrathecal Injections in Children with Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. <i>Journal of Child Neurology</i> 2016;31(7):899-906.
<b>Kuntz 2017</b>	Kuntz N, Farwell W, Zhong ZJ i wsp. Nusinersen in Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy (SMA): Study Design and Initial Interim Efficacy and Safety Findings from the Phase 3 International ENDEAR Study. <i>Neurology</i> 2017;88(16, Supplement 1): CCI.002
<b>Kuntz 2017a</b>	Kuntz N, Farwell W, Zhong ZJ i wsp. Nusinersen in infants diagnosed with spinal muscular atrophy (SMA): design/interim results of the ENDEAR study. Paper presented at: Japanese Society of Child Neurology – 59th Annual Meeting. June 15-17, 2017. Osaka, Japan
<b>Mercuri 2017</b>	Mercuri E, Finkel R, Farrar M i wsp. Infants and children with SMA treated with nusinersen in clinical trials: an integrated safety analysis. Paper presented at: Cure SMA - 2017 Annual Conference. June 29-July 2, 2017. Orlando, FL, USA [abstrakt+poster].
<b>Mercuri 2017</b>	Mercuri E, Finkel RS, Kirschner J i wsp. Efficacy and Safety of Nusinersen in Children With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): End of Study Results From the Phase 3 CHERISH Study. Presented on Annual Spinal Muscular Atrophy Conference June 29–July 2, 2017 Orlando, FL
<b>Mercuri 2017a</b>	Mercuri E, Finkel R, Kirschner J i wsp. Interim analysis of the phase 3 CHERISH study evaluating nusinersen in patients with later-onset spinal muscular atrophy (SMA): primary and descriptive secondary endpoints. <i>European Journal of pediatric Neurology</i> 2017, 21:E15. OC30. Paper presented at: European Paediatric Neurology Society – 12th Congress. June 20-24, 2017. Lyon, France
<b>Mercuri 2017b</b>	Mercuri E, Finkel R, Kirschner J i wsp. Efficacy and Safety of Nusinersen in Children With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Results of the Phase 3 CHERISH Study. 69th Annual Meeting, American Academy of Neurology, Boston 2017, P009
<b>Messina 2017</b>	Messina S, Pane M, Sansone V i wsp. Expanded Access program with nusinersen in SMA type I in Italy: Strengths and pitfalls of a successful experience. <i>Neuromuscular Disorders</i> 2017; 27:1084-1086.
<b>NCT01703988</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703988?term=NCT01703988&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703988?term=NCT01703988&amp;rank=1</a>
<b>NCT0183965</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0183965">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0183965</a>
<b>NCT02052791</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02052791">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02052791</a>
<b>NCT02193074</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193074">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193074</a>
<b>NCT02292537</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292537">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292537</a>
<b>NCT02386553</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02386553">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02386553</a>
<b>NURTURE 2017</b>	Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file. CS5 (NURTURE). An open-label study to assess the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple doses of ISIS 396443 delivered intrathecally to subjects with genetically diagnosed and presymptomatic spinal muscular atrophy. Clinical study report. Study number: 232SM201. Interim 2. February 10, 2017
<b>Pechmann 2018</b>	Pechmann A, Langer T, Wider S i wsp. Single-center experience with intrathecal administration of nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1. <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> 2018; 22:122-127.
<b>Schneider 2017</b>	Schneider E, Mignon L, Su J i wsp. Nusinersen in Symptomatic Children with Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Design of the Phase 3 CHERISH Study. <i>Neurology</i> 2017;88(16, supplement 1):P3.184
<b>Swoboda 2013</b>	Swoboda K, Chiriboga C, Darras B i wsp. First-in-human phase I study to assess safety, tolerability and dose for intrathecal injection of ISIS-SMNRx in SMA patients. <i>Neuromuscular Disorders</i> 2013;23(9-10):797-8 [abstrakt].
<b>Swoboda 2014</b>	Swoboda KJ, Chiriboga C, Darras B i wsp. Phase 2 study of isis-smnrx in children with spinal muscular atrophy. <i>Annals of Neurology</i> 2014;76(SUPPL. 18):S67
<b>Weaver 2017</b>	Weaver JJ, Natarajan N, Shaw DWW i wsp. Transforaminal intrathecal delivery of nusinersen using cone-beam computed tomography for children with spinal muscular atrophy and extensive surgical instrumentation: early results of technical success and safety. <i>Pediatric Radiology</i> 2017; [article in press] doi: 10.1007/s00247-017-4031-6.

<b>Yan 2017</b>	Yan L, Kuntz N, Farwell W i wsp. Nusinersen in infants with spinal muscular atrophy(SMA): design/interim results of the ENDEAR study. Conference: 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Child Neurology, JSCN 2017; 49: S280.
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
<b>ACMG 2008</b>	Wytyczne American College of Medical Genetics dotyczące badań przesiewowych na obecność rdzeniowego zaniku mięśni Genet Med 2008 Nov;10(11):840; <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3110347/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3110347/</a>
<b>ACMG 2011</b>	Wytyczne American College of Medical Genetics na temat standardów technicznych i wytycznych dotyczących badania zaników mięśni rdzeniowych, Genet Med 2011 Jul;13(7):686 <a href="https://www.nature.com/articles/gim9201111">https://www.nature.com/articles/gim9201111</a>
<b>ACOG 2017</b>	Opinia komisji American College of Obstetricians and Gynecologists na temat badań przesiewowych nosicieli w kierunku zaburzeń genetycznych, Obstet Gynecol 2017 Mar;129(3), e41 <a href="https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28225426">https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28225426</a>
<b>AMP 2011</b>	Wytyczne Association for Molecular Pathology dotyczące badania przesiewowego populacji pod kątem rdzeniowego zaniku mięśni, J Mol Diagn 2011 Jan;13(1):3; <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3069864/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3069864/</a>
<b>ATS 2016</b>	Wytyczne American Thoracic Society dotyczące przewlekłej domowej inwazyjnej wentylacji u dzieci, Am J Respir Crit Care Med 2016 Apr 15;193(8), e16, <a href="http://www.rcjournal.com/cpgs/pdf/ats-home-invasive-ventilation.pdf">http://www.rcjournal.com/cpgs/pdf/ats-home-invasive-ventilation.pdf</a>
<b>BTS 2012</b>	Wytyczne British Thoracic Society dotyczące postępowania z układem oddechowym u dzieci z osłabieniem nerwowo-mięśniowym, Thorax 2012 Jul;67 Suppl 1:11 <a href="http://thorax.bmj.com/cgi/lookup?view=long&amp;pmid=22730428">http://thorax.bmj.com/cgi/lookup?view=long&amp;pmid=22730428</a>
<b>FDA 2016</b>	Center for Drug Evaluation and Research. Spinraza Medical Review. FDA, APPLICATION NUMBER: 209531Orig1s000, 2016
<b>FMH 2012</b>	Rekomendacje French Ministry of Health dotyczące diagnozy i postępowania w typowym rdzeniowym zaniku mięśni u dzieci Rev Neurol (Paris) 2012 Dec;168(12):902 <a href="http://www.em-consulte.com/article/773320/alertePM">http://www.em-consulte.com/article/773320/alertePM</a>
<b>NIH 2010</b>	Konsensus ekspertów National Institutes of Health w sprawie badania nosicieli w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni, Genet Med 2010 Oct;12(10):621 <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277882/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277882/</a>
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>Arkblad 2009</b>	Arkblad E, Tulinius M, Krokmark AK, Henricsson M, Darin N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. Acta Paediatr. 2009 May;98(5):865-72.
<b>Bastida 2016</b>	Bastida J; Research Team. Social economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy in Europe. 2016. Data on File.
<b>Bladen 2014</b>	Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, et al. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. J Neurol. 2014;261:152-63.
<b>CADTH 2018</b>	CADTH COMMON DRUG REVIEW, CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation, Nusinersen (Spinraza — Biogen Canada Inc.) Indication: Treatment of 5q Spinal Muscular Atrophy, December 2017 ( <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf</a> )
<b>Chien 2017</b>	Chien, Yin-Hsiu, et al. "Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening." The Journal of pediatrics 190 (2017): 124-129.
<b>Chung 2003</b>	Chung B, Wong V, Ip P. Prevalence of neuromuscular diseases in Chinese children: a study in southern China. J Child Neurol. 2003 Mar;18(3):217-9.
<b>Cobben 1995</b>	Cobben J.M., Van der Steege G., Grootscholten P., De Visser M., Scheffer H., Buys C.: Deletions of the survival motor neuron gene in unaffected siblings of patients with spinal muscular atrophy. Am. J. Hum. Genet., 1995, 57, 805-808.
<b>de Onis 2006</b>	Onis M. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatr. 2006 Apr 1;95(S450):86-95.
<b>Gregoretti 2013</b>	Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Rava L, Bignamini E, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. Pediatrics. 2013 May;131(5):e1509-14.
<b>Haaker i Fujak 2013</b>	Haaker G, Fujak A. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. Appl Clin Genet. 2013 Nov 14;6(11):113-20. doi: 10.2147/TACG.S53615.
<b>Hahnen 1995</b>	Hahnen, Eric, et al. "Molecular analysis of candidate genes on chromosome 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy: evidence of homozygous deletions of the SMN gene in unaffected individuals." Human Molecular Genetics 4.10 (1995): 1927-1933.
<b>Helmken 2003</b>	Helmken C, Hofmann Y, Schoehnen F et al: Evidence for modifying pathway in SMA discordant families: reduced SMN level decreases the amount of its interacting partners and Htra2- beta1. Hum Genet 2003; 114: 11– 21.
<b>Jędrzejowska 2008</b>	Jędrzejowska, Maria, et al. "Unaffected patients with a homozygous absence of the SMN1 gene." European Journal of Human Genetics 16.8 (2008): 930-934.

<b>Jędrzejowska 2009</b>	Jędrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Borkowska J, Kostera-Pruszczyk A, Sielska D, Jurek M, Hausmanowa-Petrusewicz I. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease. <i>Acta Biochim Pol.</i> 2009;56(1):103-8.
<b>Jędrzejowska 2010,</b>	Jędrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Zagozdzon P, Kostera-Pruszczyk A, Borkowska J, et al. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? <i>Neuroepidemiology.</i> 2010;34(3):152-7
<b>Jędrzejowska 2011</b>	Maria Jędrzejowska, Krzysztof Szczaluba, Danuta Sielska, HOMOZYGOUS DELETION IN THE SMN1 GENE IN ASYMPTOMATIC INDIVIDUAL - GENETIC COUNSELLING ISSUES IN SMA-RISK FAMILIES, <i>Medycyna Wiekii Rozwojowego</i> , numer 2/2011 ( <a href="http://medwiekurozwoj.pl/articles/2011-2-2.html">http://medwiekurozwoj.pl/articles/2011-2-2.html</a> )
<b>Prior 2004</b>	Thomas W. Prior, Kathryn J. Swoboda, H. Denman Scott, and Ashley Q. Hejmanowski, Homozygous SMN1 Deletions in Unaffected Family Members and Modification of the Phenotype by SMN2; <i>Am J Med Genet A.</i> 2004 October 15; 0(3): 307–310.
<b>Jones 2015</b>	C. Jones.M. Oskoui. D. Zielinski. L. Vinikoor. W. Farwell. PP09.1 – 2352: Systematic review of incidence and prevalence of spinal muscular atrophy (SMA). <i>European Journal of Paediatric Neurology.</i> Volume 19, Supplement 1, May 2015, Pages S64-S65. DOI: 10.1016/S1090-3798(15)30213-0. AND Poster presented at the Cure SMA 19th Annual Researcher Meeting; June 18-20, 2015. Kansas City, MO.
<b>Łusakowska 2015</b>	Rdzeniowy zanik mięśni (SMA). Podstawowe informacje, pod red. Łusakowska A., Fundacja SMA, Warszawa 2015 <a href="https://drive.google.com/file/d/0B4wCxOzddXxlSjhuNW1KR1VWVWVs/preview">https://drive.google.com/file/d/0B4wCxOzddXxlSjhuNW1KR1VWVWVs/preview</a> (data dostępu: 09.01.2018 r.)
<b>NCPE 2017</b>	National Centre for Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of Nusinersen (Spinraza) for the treatment of 5q spinal muscular atrophy (SMA), December 2017 ( <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/08/Summary-Nusinersen.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/08/Summary-Nusinersen.pdf</a> )
<b>Norwood 2009</b>	Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. <i>Brain.</i> 2009 Nov;132(Pt 11):3175-86.
<b>Shawky 2011</b>	Shawky RM. Clinico-epidemiologic characteristics of spinal muscular atrophy among Egyptians. <i>Egyptian Journal of Medical Human Genetics</i> 2011;12(1):25-30. DOI: 10.1016/j.ejmhg.2011.02.015
<b>Szlagatys-Sidorkiewicz 2012</b>	Szlagatys-Sidorkiewicz A, Popińska K, Toporowska-Kowalska E, Borkowska A, Sibińska M, Gębora-Kowalska B, Kłęk S, Hapyn E, Kierkuś J, Grzybowska-Chlebowczyk U, Wjęcek S, Daukszewicz A, Jakubczyk M, Lembas-Sznabel M, Wilczyński M, Zagozdzon I, Matras P, Zmarzły A, Książyk J. Home enteral nutrition in children--2010 nationwide survey of the Polish Society for Clinical Nutrition of Children. <i>Eur J Pediatr.</i> 2012 Apr;171(4):719-23.
<b>Wadman 2017</b>	Wadman RI, Stam M, G jzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, Braun KP, Schoenmakers MA, van den Berg LH, Dooijes D, van der Pol WL. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2017 Apr;88(4):365-367. doi: 10.1136/jnnp-2016-314292.
<b>Wang 1996</b>	Wang ChH, Xu J, Carter TA et al: Characterization of survival motor neuron (SMNT) gene deletions in asymptomatic carriers of spinal muscular atrophy. <i>Hum Mol Genet</i> 1996; 5: 359– 365.
<b>Zerres 1997</b>	Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forrest E, Łusakowska 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. <i>J Neurol Sci.</i> 1997 Feb 27;146(1):67-72.
<b>Zerres i Rudnik-Schoneborn, 1995</b>	Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. <i>Arch Neurol.</i> 1995 May;52(5):518-23.

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: „Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5”, [redacted] Kraków, czerwiec 2017;
- Załącznik 2. ANALIZA KLINICZNA (AK) – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ: „Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5”, [redacted], Kraków, lipiec 2017 (aktualizacja styczeń 2018).
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna: „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich”, [redacted], Wersja 1.2, Kraków, lipiec 2017;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: „Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu leczniczego Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5”, [redacted], wersja 1.2, Kraków, lipiec 2017;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna: „Stosowanie produktu leczniczego Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego”, [redacted], wersja 1.1, Kraków, lipiec 2017;
- Załącznik 6. UZUPEŁNIENIE: „Spinraza (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5, Kraków, styczeń 2018;
- Załącznik 7. Uzgodniony program lekowy
- Załącznik 8. ChPL Spinraza

### 15.1 Charakterystyka skali / kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
<b>Skala CHOP-INTEND</b>	Skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. <i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i> ) walidowana u dzieci z SMA typu I; obejmuje 16 pozycji do oceny siły aktywnych ruchów spontanicznych i skierowanych na cel oraz wywołanych ruchów zwrotnych w obrębie głowy, szyi, tułowia, dystalnych i proksymalnych kończyn, w skali od 0 do 4 punktów, oddzielnie dla strony prawej i lewej ciała. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania w skali CHOP-INTEND to 64 punkty; im wyższy wynik tym lepsza sprawność nerwowo-mięśniowa niemowlęcia. Źródło: Glanzman AM, Mazzone E, Main M i wsp. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2010;20(3):155-61.
<b>Skala HINE</b>	Skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt (ang. <i>Hammersmith Infant Neurological Examination</i> ; HINE) opracowana została w celu oceny osiągania fundamentalnych funkcji motorycznych przez niemowlęta w wieku od 2. do 24. miesiąca życia. Składa się z 37 pozycji pogrupowanych do 3 sekcji: (I) badanie neurologiczne obejmujące ocenę funkcji nerwów czaszkowych, przybieranie postaw, ruchy, napięcie posturalne, odruchy i reakcje, (II) badanie etapów rozwojowych obejmujące ocenę kontroli ułożenia/ utrzymania głowy, siadania, rozmyślnego chwytania, przekręcania się, raczkowania, wstawania/ pionizacji oraz chodzenia; (III) badanie zachowania obejmujące ocenę świadomości, stanu emocjonalnego i zachowań społecznych. Maksymalna ocena punktowa możliwa do uzyskania w skali HINE wynosi 78 punktów; za prawidłowy wynik dla dzieci w wieku 3 miesięcy przyjmuje się wartość $\geq 67$ punktów, 6 miesięcy $\geq 70$ punktów, natomiast dla dzieci w wieku 9 lub 12 miesięcy za optymalny uznaje się wynik $\geq 73$ punktów.  Sekcja 2. skali HINE do oceny etapów rozwojowych (kamieni milowych rozwoju ruchowego) niemowląt.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis																																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 253 539 329">Kategoria kamieni miłowych</th> <th colspan="5" data-bbox="539 253 1382 329">Progresja osiągania poszczególnych kamieni miłowych rozwoju ruchowego (spodziewany wiek osiągnięcia poszczególnych etapów u zdrowego niemowlęcia)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="368 329 539 398">Rozmyślne chwytanie</td> <td data-bbox="539 329 710 398">Nie chwytą</td> <td data-bbox="710 329 880 398">Używa całej ręki</td> <td data-bbox="880 329 1051 398">Używa palców i kciuka (niepewny chwyt)</td> <td data-bbox="1051 329 1222 398">Chwyt szczypcowy</td> <td data-bbox="1222 329 1382 398"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 398 539 490">Kopanie (w pozycji leżącej)</td> <td data-bbox="539 398 710 490">Nie kopie</td> <td data-bbox="710 398 880 490">Kopie w pozycji horyzontalnej (płasko), nie unosi nóg do góry</td> <td data-bbox="880 398 1051 490">Kopie wertykalnie (unosi nogi do góry) (3 miesiące)</td> <td data-bbox="1051 398 1222 490">Dotyka rękami nóg (4-5 miesięcy)</td> <td data-bbox="1222 398 1382 490">Dotyka rękami palców u stóp (5-6 miesięcy)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 490 539 566">Trzymanie głowy</td> <td data-bbox="539 490 710 566">Nie podnosi główki do góry (&lt;3 miesiąca)</td> <td data-bbox="710 490 880 566">Chwiejnie trzyma uniesioną główkę (4 miesiąca)</td> <td data-bbox="880 490 1051 566">Trzyma cały czas uniesioną główkę (5 miesięcy)</td> <td data-bbox="1051 490 1222 566"></td> <td data-bbox="1222 490 1382 566"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 566 539 680">Przekręcanie się</td> <td data-bbox="539 566 710 680">Nie przekręca się</td> <td data-bbox="710 566 880 680">Przekręca się na bok (4 miesiące)</td> <td data-bbox="880 566 1051 680">Przekręca się z leżenia na brzuchu do leżenia na wznak (6 miesięcy)</td> <td data-bbox="1051 566 1222 680">Przekręca się z pozycji na wznak do leżenia na brzuchu (7 miesięcy)</td> <td data-bbox="1222 566 1382 680"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 680 539 772">Siedzenie</td> <td data-bbox="539 680 710 772">Nie siedzi</td> <td data-bbox="710 680 880 772">Siedzi z podpartymi biodrami (4 miesiąca)</td> <td data-bbox="880 680 1051 772">Siedzi z podparciem (6 miesięcy)</td> <td data-bbox="1051 680 1222 772">Siedzi stabilnie (7 miesięcy)</td> <td data-bbox="1222 680 1382 772">Obraca się w siadzie (10 miesięcy)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 772 539 848">Raczkowanie</td> <td data-bbox="539 772 710 848">Nie podnosi główki</td> <td data-bbox="710 772 880 848">Na łokciach (3 miesiące)</td> <td data-bbox="880 772 1051 848">Na wyciągniętych rękach (4-5 miesięcy)</td> <td data-bbox="1051 772 1222 848">Raczkuje (pełza) płasko na brzuchu (8 miesięcy)</td> <td data-bbox="1222 772 1382 848">Na rękach i kolanach (10 miesięcy)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 848 539 925">Stanie</td> <td data-bbox="539 848 710 925">Nie podtrzymuje ciężaru ciała</td> <td data-bbox="710 848 880 925">Podtrzymuje masę ciała (4-5 miesięcy)</td> <td data-bbox="880 848 1051 925">Stoi ze wsparciem (8 miesięcy)</td> <td data-bbox="1051 848 1222 925">Stoi samodzielnie (12 miesięcy)</td> <td data-bbox="1222 848 1382 925"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 925 539 1001">Chodzenie</td> <td data-bbox="539 925 710 1001">Nie chodzi</td> <td data-bbox="710 925 880 1001">Podsakkuje na nóżkach (6 miesięcy)</td> <td data-bbox="880 925 1051 1001">Chodzi trzymane za ręce (11 miesięcy)</td> <td data-bbox="1051 925 1222 1001">Chodzi samodzielnie (15 miesięcy)</td> <td data-bbox="1222 925 1382 1001"></td> </tr> </thead> </table> <p data-bbox="357 1005 1434 1081">Źródło: Romeo DM, Cioni M, Scoto M i wsp. Neuromotor development in infants with cerebral palsy investigated by the Hammersmith Infant Neurological Examination during the first year of age. Eur J Paediatr Neurol. 2008;12(1):24-31.</p> <p data-bbox="357 1084 1434 1160">European Medicines Agency. Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting. November 11, 2016, EMA, London, UK.</p>						Kategoria kamieni miłowych	Progresja osiągania poszczególnych kamieni miłowych rozwoju ruchowego (spodziewany wiek osiągnięcia poszczególnych etapów u zdrowego niemowlęcia)					Rozmyślne chwytanie	Nie chwytą	Używa całej ręki	Używa palców i kciuka (niepewny chwyt)	Chwyt szczypcowy		Kopanie (w pozycji leżącej)	Nie kopie	Kopie w pozycji horyzontalnej (płasko), nie unosi nóg do góry	Kopie wertykalnie (unosi nogi do góry) (3 miesiące)	Dotyka rękami nóg (4-5 miesięcy)	Dotyka rękami palców u stóp (5-6 miesięcy)	Trzymanie głowy	Nie podnosi główki do góry (<3 miesiąca)	Chwiejnie trzyma uniesioną główkę (4 miesiąca)	Trzyma cały czas uniesioną główkę (5 miesięcy)			Przekręcanie się	Nie przekręca się	Przekręca się na bok (4 miesiące)	Przekręca się z leżenia na brzuchu do leżenia na wznak (6 miesięcy)	Przekręca się z pozycji na wznak do leżenia na brzuchu (7 miesięcy)		Siedzenie	Nie siedzi	Siedzi z podpartymi biodrami (4 miesiąca)	Siedzi z podparciem (6 miesięcy)	Siedzi stabilnie (7 miesięcy)	Obraca się w siadzie (10 miesięcy)	Raczkowanie	Nie podnosi główki	Na łokciach (3 miesiące)	Na wyciągniętych rękach (4-5 miesięcy)	Raczkuje (pełza) płasko na brzuchu (8 miesięcy)	Na rękach i kolanach (10 miesięcy)	Stanie	Nie podtrzymuje ciężaru ciała	Podtrzymuje masę ciała (4-5 miesięcy)	Stoi ze wsparciem (8 miesięcy)	Stoi samodzielnie (12 miesięcy)		Chodzenie	Nie chodzi	Podsakkuje na nóżkach (6 miesięcy)	Chodzi trzymane za ręce (11 miesięcy)	Chodzi samodzielnie (15 miesięcy)	
Kategoria kamieni miłowych	Progresja osiągania poszczególnych kamieni miłowych rozwoju ruchowego (spodziewany wiek osiągnięcia poszczególnych etapów u zdrowego niemowlęcia)																																																											
Rozmyślne chwytanie	Nie chwytą	Używa całej ręki	Używa palców i kciuka (niepewny chwyt)	Chwyt szczypcowy																																																								
Kopanie (w pozycji leżącej)	Nie kopie	Kopie w pozycji horyzontalnej (płasko), nie unosi nóg do góry	Kopie wertykalnie (unosi nogi do góry) (3 miesiące)	Dotyka rękami nóg (4-5 miesięcy)	Dotyka rękami palców u stóp (5-6 miesięcy)																																																							
Trzymanie głowy	Nie podnosi główki do góry (<3 miesiąca)	Chwiejnie trzyma uniesioną główkę (4 miesiąca)	Trzyma cały czas uniesioną główkę (5 miesięcy)																																																									
Przekręcanie się	Nie przekręca się	Przekręca się na bok (4 miesiące)	Przekręca się z leżenia na brzuchu do leżenia na wznak (6 miesięcy)	Przekręca się z pozycji na wznak do leżenia na brzuchu (7 miesięcy)																																																								
Siedzenie	Nie siedzi	Siedzi z podpartymi biodrami (4 miesiąca)	Siedzi z podparciem (6 miesięcy)	Siedzi stabilnie (7 miesięcy)	Obraca się w siadzie (10 miesięcy)																																																							
Raczkowanie	Nie podnosi główki	Na łokciach (3 miesiące)	Na wyciągniętych rękach (4-5 miesięcy)	Raczkuje (pełza) płasko na brzuchu (8 miesięcy)	Na rękach i kolanach (10 miesięcy)																																																							
Stanie	Nie podtrzymuje ciężaru ciała	Podtrzymuje masę ciała (4-5 miesięcy)	Stoi ze wsparciem (8 miesięcy)	Stoi samodzielnie (12 miesięcy)																																																								
Chodzenie	Nie chodzi	Podsakkuje na nóżkach (6 miesięcy)	Chodzi trzymane za ręce (11 miesięcy)	Chodzi samodzielnie (15 miesięcy)																																																								
Skala HFMSE	<p data-bbox="357 1178 1434 1328">Rozszerzona Skala do Oceny Motorycznej Hammersmith (ang. <i>Expanded Hammersmith Functional Motor Scale</i>; HFMSE) dzieci; HFMSE jest rozbudowaną o 13 dodatkowych paragrafów (dotyczących sprawności głównych mięśni) wersją oryginalnej skali HFMS, składającej się pierwotnie z 20 sekcji oceniających wykonywanie różnych ćwiczeń/aktywności fizycznych przez dziecko. Każdy parametr oceniany jest w zakresie od 0 (najgorszy wynik) do 2 punktów (wynik prawidłowy), stąd maksymalny wynik możliwy do uzyskania w skali HFMSE wynosi 66 punktów.</p> <p data-bbox="357 1330 1434 1382">Źródło: Montes J, Gordon A, Pandya S i wsp. Clinical Outcome Measures in Spinal Muscular Atrophy. Journal of Child Neurology 2009; 24(8): 968-978.</p>																																																											
Skala ULM	<p data-bbox="357 1402 1434 1574">Skala do oceny Funkcji Kończyn Górnych (ang. <i>Upper Limb Module</i>, ULM); przeznaczona jest do oceny sprawności kończyn górnych u niechodzących chorych. Składa się z 9 pozycji, oceniających proksymalne i dystalne funkcje motoryczne rąk u pacjentów w zakresie od 0 do 2 punktów, gdzie wartość 0 oznacza niezdolność do wykonania danej czynności samodzielnie; 1 – wykonania danej czynności ze wsparciem innej osoby; 2 – wykonanie czynności samodzielnie. Maksymalny wynik możliwy do uzyskania w skali ULM wynosi 18 punktów i oznacza pełną sprawność kończyn górnych.</p> <p data-bbox="357 1576 1434 1628">Źródło: Mazzone E, Bianco F, Martinelli Di wsp. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. Neuromuscul Disord. 2011;21(6):406-12.</p>																																																											
Skala RULM	<p data-bbox="357 1648 1434 1843">Zaktualizowana skala do oceny Funkcji Kończyn Górnych (ang. <i>Revised Upper Limb Module</i>, RULM); przeznaczona jest do oceny sprawności kończyn górnych u niechodzących chorych. Jest rozszerzoną wersją oryginalnej skali ULM; składa się łącznie z 20 pozycji, oceniających proksymalne i dystalne funkcje motoryczne rąk u pacjentów z SMA. 19 pozycji jest ocenianych w zakresie od 0 do 2 punktów, gdzie wartość 0 oznacza niezdolność do wykonania danej czynności samodzielnie; 1 – wykonania danej czynności z modyfikacją; 2 – wykonanie danej czynności bez trudności. Ostatnia, czyli 20. pozycja oceniana jest na 1 lub 0 punktów, gdzie 1 oznacza lepszy wynik. Maksymalny wynik możliwy do uzyskania w skali ULM wynosi 37 punktów i oznacza pełną sprawność kończyn górnych.</p> <p data-bbox="357 1845 1434 1897">Źródło: Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. Muscle Nerve. 2017;55: 869-74.</p>																																																											
Test 6MWT	<p data-bbox="357 1917 1434 1991">Test 6-minutowego marszu (ang. <i>6 Minute Walk Test</i>, 6MWT), zalecany w przypadku pacjentów chodzących; najczęściej stosowany do określenia tolerancji wysiłku u chorych. Pokonany przez pacjenta dystans w czasie 6 minut trwania testu jest wyznacznikiem sprawności fizycznej i tolerancji wysiłku.</p> <p data-bbox="357 1993 1434 2018">Źródło: Montes J, McDermott MP, Martens WB i wsp. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal</p>																																																											



Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
	muscular atrophy. Neurology. 2010;74(10):833-8.
<b>PedsQL</b>	<p>Pediatriczny Kwestionariusz Jakości Życia (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>; PedsQL) jest zwięzłym, wystandaryzowanym instrumentem służącym do oceny jakości życia, uzupełnianym samodzielnie przez dzieci lub przez ich opiekunów. PedsQL Generic Core to 23-punktowa skala generyczna oceniająca funkcjonowanie fizyczne (8 punktów), emocjonalne (5 punktów), socjalne (5 punktów) oraz szkolne (5 punktów).</p> <p>Źródło: <a href="http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_42-35-44.pdf">http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_42-35-44.pdf</a></p>
<b>Główne kamienie milowe rozwoju ruchowego wg. WHO</b>	<p>Kryteria przyjęte przez WHO (Światową Organizację Zdrowia) określają ramy wiekowe, w których dziecko powinno osiągać poszczególne główne kamienie milowe rozwoju ruchowego: siedzenie bez wsparcia, stanie ze wsparciem, raczkowanie, chodzenie ze wsparciem, samodzielne stanie i chodzenie.</p> <p style="text-align: center;"><b>Przedziały wiekowe, w których dziecko powinno osiągać poszczególne kamienie milowe rozwoju ruchowego wg. WHO</b></p>  <p style="text-align: center;">Źródło: <a href="http://www.who.int/childgrowth/standards/Windows.pdf?ua=1">http://www.who.int/childgrowth/standards/Windows.pdf?ua=1</a></p>
<b>Skala CGI</b>	<p>Skala do ogólnej oceny zmiany stanu pacjenta (ang. <i>Clinical Global Impression Change</i>; CGI), składająca się z 7 punktów; pozwala na określenie czy i jakim stopniu pogorszył lub polepszył się stan zdrowia pacjenta, względem wartości początkowych. Skala obejmuje 7 pozycji, gdzie: 1 – bardzo duża poprawa; 2 – duża poprawa; 3 – minimalna poprawa; 4 – brak zmian; 5 – minimalne pogorszenie; 6 – duże pogorszenie; 7 – bardzo duże pogorszenie.</p> <p>Źródło: <a href="https://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_Global_Impression">https://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_Global_Impression</a></p>
<b>Kwestionariusz ACEND</b>	<p>Kwestionariusz do oceny doświadczeń opiekuna osoby z chorobą nerwowo-mięśniową (<i>Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease</i>, ACEND) został zaprojektowany w celu ilościowego oszacowania opieki rodziców nad dziećmi dotkniętymi ciężkimi chorobami nerwowo-mięśniowymi, w tym u dzieci z SMA. Kwestionariusz ACEND składa się z 2 domen, 7 poddomen i 41 pozycji (pytań). Domena 1, badająca fizyczny wpływ, obejmuje 4 poddomeny: karmienie/pielęgnację /ubieranie (6 pozycji), siedzenie/zabawa (5 pozycji), transfer (5 pozycji) i mobilność (7 pozycji). Domena 2, dotyczy oceny ogólnego wpływu opieki nad chorym dzieckiem na rodzica; obejmuje 3 poddomeny: czas (4 pozycje), emocje (9 pozycji) i finanse (5 pozycji).</p> <p>W domenie 1. najlepszy możliwy do uzyskania wynik dla każdego z 23 pytań wynosi 6 punktów i oznacza, że pacjent samodzielnie wykonuje daną czynność; z kolei najgorszy wynik wynosi 1 punkt co oznacza, że chory jest całkowicie zależny od opiekuna w wykonaniu danej czynności.</p> <p>W domenie 2. najlepszy możliwy do uzyskania wynik dla każdego z 18 pytań wynosi 5 i oznacza, że choroba dziecka nie ma wpływu na emocje/ilość wolnego czasu/finanse opiekuna; z kolei najgorszy wynik wynosi 1 punkt co oznacza, że choroba dziecka w największy możliwy sposób wpływa na emocje/ilość wolnego czasu/finanse opiekuna.</p> <p>Źródło: <a href="http://journals.lww.com/pedorthopaedics/Abstract/2011/04000/Development_and_Initial_Validation_of_the_.11.aspx">http://journals.lww.com/pedorthopaedics/Abstract/2011/04000/Development_and_Initial_Validation_of_the_.11.aspx</a></p>

Źródło: AK wnioskodawcy