



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.12.2017
Tytuł:	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)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upubliczniętym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

G

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Ja, Cezary Głogowski, niniejszym oświadczam, iż wykonuję czynności zarobkowe dla firmy Biogen Poland Sp. z o.o., będącej przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego dla leku Spinraza, na podstawie umowy o pracę i jestem posiadaczem akcji firmy Biogen Limited.
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

16.02.2018

Cezary
Głogowski

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdz. 3.1.2.3 str. 12, wiersz 21-24 „Ocena analityków Agencji”</p> <p>Rozdz. 3.2 str. 13</p>	<p>Fragment: „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.”</p> <p>Odpowiedź: Badania przesiewowe w SMA, istotnie, nie są jeszcze dostępne na szeroką skalę, ale są zidentyfikowane jako jedno z priorytetowych zadań, mających na celu niezwłoczne wdrożenie leczenia po potwierdzeniu diagnozy. Szerokie testy przesiewowe noworodków w kierunku SMA zostały przeprowadzone na Tajwanie na grupie 120 267 noworodków. Diagnozę potwierdzono u 7 noworodków. Częstość występowania SMA wynosiła 1 na 17 181 (95% CI: 1 na 8323; 1 na 35468).</p> <p>Chien YH.J Pediatr. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. 2017 Nov;190:124-129.e1.</p> <p>Vill K. Spinal muscular atrophy: Time for newborn screening? Nervenarzt. 2017 Dec;88(12):1358-1366. doi: 10.1007/s00115-017-0447-3.</p> <p>Boardman F.K. Newborn genetic screening for spinal muscular atrophy in the UK: The views of the general population. Mol Genet Genomic Med. 2017;1-10.</p> <p>Pacjenci, którzy nie rozwinęli znaczących objawów choroby, pomimo delecji lub mutacji w obu kopiach genu SMN1 w praktyce mogą być jedynie pacjentami z postacią dorosłą SMA, czyli typem IV. W przypadku typu IIIb, może zaś dochodzić do opóźnienia diagnozy lub jej błędnego postawienia, w których to przypadkach na właściwą diagnozę SMA pacjenci mogą czekać kilka lat. Wszystkie pozostałe przypadki, w odniesieniu do pacjentów asymptomatycznych, to niezwykle rzadkie przypadki, nie przekraczająca 0,7% w pierwszej linii krewnych.</p> <p>Jędrzejowska M. Homozygous deletion in the SMN1 gene in asymptomatic individual - genetic counselling issues in SMA-risk families. Med Wieku Rozwoj. 2011 Apr-Jun;15(2):126-31</p> <p>Prior TW,. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. Am J Med Genet 2004; 130A: 307-310.</p>
<p>Rozdz. 3.2 str. 13-14 Tabela 5 „Problem zdrowotny”</p>	<p>Fragment: „Typ I (SMA 1) – objawia się we wczesnym niemowlęctwie, a nawet w okresie prenatalnym (...)”.</p> <p>Odpowiedź: Pacjenci z objawami w okresie prenatalnym, obecnie charakteryzowani są jako najcięższy i najgorzej rokujący typ 0. Przypadki typu 0 są niezwykle rzadkie. Objawy obecne są już w okresie życia płodowego pod postacią słabszych ruchów dziecka. Po urodzeniu stwierdza się wiotkość, brak odruchów noworodkowych, głębokich, często brak ruchów czynnych z towarzyszącą artrogrypozą. Występują zaburzenia ssania i połykania. W pierwszych godzinach, dniach życia rozwija się niewydolność oddechowa. Charakterystyczna dla tego typu jest 1 kopia genu SMN2. Pacjenci zwykle nie dożywają 6 miesiąca życia.</p> <p>Grotto S. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. Journal of Neuromuscular Diseases 3 (2016) 487-495</p> <p>Finkel R.S. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord. 2017 Nov 23. pii: S0960-8966(17)31290-7.</p>
<p>Rozdz. 3.2 str. 14 „Problem zdrowotny. Rokowanie”</p>	<p>Fragment: W przypadku SMA1, mediana przeżycia to 7 miesięcy przy śmiertelności wynoszącej 95% do 18 r.ż.</p> <p>Odpowiedź: W publikacji wskazanej jako referencja śmiertelność w przypadku SMA1 wynosi 95% do <u>18 miesiąca życia</u>.</p>
<p>Rozdz. 3.3 str. 14 „Liczebność</p>	<p>Fragment: „Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: G12, G12.1 (sprawozdane jako rozpoznanie główne) w</p>

populacji wnioskowanej”	<p>latach 2012 – 2016” i opisu w wierszu 7 „Łącznie* (2012-2016).</p> <p>Odpowiedź: Estymacja liczby pacjentów z SMA 5q w oparciu o kody ICD-10 G12 może skutkować zawyżoną liczbą sprawozdanych pacjentów, gdyż może obejmować stwierdzenie zanikowe boczne (SLA) i przypadki rdzeniowego zaniku mięśni bez mutacji 5q. Również grupa G12.1 obejmuje szerszą grupę pacjentów niż tylko z mutacją 5q. Najbliżej populacji SMA zależnej od mutacji SMN1 mogą odpowiadać kody G12.0 i G12.122.</p>
Rozdz. 3.4.1 Str. 16 , wiersz 21 „Rekomendacje i wytyczne kliniczne”	<p>Fragment: „W powyższych dokumentach nie odnaleziono informacji na temat farmakoterapii modyfikującej przebieg SMA.”</p> <p>Odpowiedź: W czasopiśmie Neuromuscular Disorders w listopadzie 2017 roku opublikowano najbardziej aktualne wytyczne ekspertów zajmujących się opieką nad pacjentami z SMA. W drugiej części wytycznych autorstwa Finkel RS i wsp. zatytułowanej <i>“Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics”</i> w rozdziale <i>“7. Medication, supplements and immunizations”</i> opisano nusinersen.</p> <p>Neuromuscul Disord. 2017 Nov 23. pii: S0960-8966(17)31284-1. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005</p> <p>Neuromuscul Disord. 2017 Nov 23. pii: S0960-8966(17)31290-7. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.</p>
Rozdz. 4.1.3.2 Str. 28, Tabela 11 „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy”	<p>Fragment w tabeli opisującej utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment): „Komentarz: Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji; oddzielna lista randomizacyjna w jednym z ośrodków budzi wątpliwości. „</p> <p>Odpowiedź: W ramach umowy z Japońską Agencją PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) wymogiem było, aby japońscy pacjenci zostali włączeni do programu badań klinicznych nusinersenu, zarówno do ramienia z aktywnym leczeniem, jak i do ramienia z leczeniem pozorowanym. W związku z powyższym, mając na uwadze niewielką liczbę pacjentów (3), zastosowano odrębny schemat przydzielania pacjentów do ramion badania (randomizacja 2:1), aby spełnić wymogi regulatora i zapewnić równowagę pomiędzy pacjentami w ramieniu pozorowanym leczenia i aktywnym. Zaślepienie utrzymano zgodnie z protokołem Biogen i jak opisano w protokołach badań.</p>
Rozdz. 4.1.3.2. str. 32, wiersz 12: „Ograniczenia jakości badań wg wnioskodawcy. Badania o najwyższej wiarygodności uwzględnione w ocenie skuteczności i profilu bezpieczeństwa”	<p>Fragment: „brak publikacji pełnotekstowych dotyczących wyników badań ENDEAR (CS3B).</p> <p>Odpowiedź: W zaktualizowanej (styczeń 2018) wersji Analizy klinicznej uwzględniono wyniki z publikacji pełnotekstowej do badania ENDEAR (Finkel RS, Mercuri E, Darras BR i wsp. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. New England Journal of Medicine 2017; 377(18): 1723-1732), w związku z czym usunięto ograniczenie dotyczące braku opublikowanych wyników tego badania w rozdziale 10 Analizy klinicznej, str. 140. Zidentyfikowanie pełnotekstowej publikacji do badania ENDEAR podkreślono również w Uzupelnieniu złożonym w odpowiedzi na uwagi do Analizy klinicznej i Analizy ekonomicznej w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4331.12.2017.PK.4).</p> <p>Finkel RS, Mercuri E, Darras BR i wsp. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. New England Journal of Medicine 2017; 377(18): 1723-1732</p>
Rozdz. 4.1.3.2. str. 32/33 „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”	<p>Fragment: „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)”.</p> <p>Odpowiedź: Przyczyną wcześniejszego zakończenia badania były pozytywne wyniki z zakresu skuteczności, w momencie częściowej analizy danych, stąd kontynuowanie badania w grupie pacjentów, otrzymujących leczenia pozorowane było niewskazane ze względów etycznych. Pomimo powyższych ograniczeń, wiarygodność i jakość metodologiczną badania ENDEAR oceniono jako wysoką. Warto podkreślić, że szczególnie trudno przeprowadzić badania o wysokiej jakości metodologicznej dla leku sierocego, w przypadku ultrazadkiej choroby, jaką jest SMA.</p>

	<p>Pierwszy pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego był statystycznie istotny w analizie częściowej, w związku z tym drugi pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe skuteczności zostały przetestowane w ostatecznej analizie przy użyciu modelu hierarchicznego z założeniem alfa 0,05 [Glimm 2010]. W ostatecznej analizie, pierwszy punkt końcowy skuteczności nie był ponownie testowany.</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2. str. 33 „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”</p>	<p>Fragment: „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”</p> <p>Odpowiedź: W badaniach o niższej wiarygodności - CS2 i jego fazy przedłużonej CS12, spośród 28 pacjentów, którzy otrzymali pierwszą dawkę nusinersenu w badaniu CS2 a następnie kontynuowali terapię w badaniu CS12, 21% chorych stanowiły osoby z liczbą kopii genu SMN2=4. Łączny okres obserwacji dla chorych uczestniczących w badaniu CS2 i CS12 wynosił 3 lata (1050 dni). Wyniki obu badań wskazują na poprawę funkcji motorycznych u leczonych nusinersenem pacjentów, w tym poprawę funkcji kończyn górnych i dolnych. Szczegółowe rezultaty badań CS2 i CS12, opisano w Analizie klinicznej w rozdziale 14.5, str. 201 i 202 oraz w rozdziale 6.2., str. 109-111.</p> <p>Możliwość zastosowania nusinersenu w szerokiej populacji chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni jest związana z jego mechanizmem działania, który jest taki sam dla wszystkich pacjentów, niezależnie od typu SMA, liczby kopii genu SMN2 lub wieku wystąpienia choroby. Analizy przeprowadzane w różnych subpopulacjach pacjentów z SMA potwierdzają pozytywny profil korzyści do ryzyka u wszystkich ocenianych osób. Choć dane są niedostępne dla pacjentów z SMA o początku w wieku dojrzałym lub tych, jak również tych, u których SMA najprawdopodobniej ujawni się u wieku dorosłym, całość zgromadzonych danych z programu badań klinicznych dla nusinersenu przemawia za szerokim wskazaniem do leczenia rdzeniowego zaniku mięśni 5q.</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2. str. 33 „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”</p>	<p>Fragment: „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)”</p> <p>Odpowiedź: Obniżenie liczby obserwowanych pacjentów w czasie badania NURTURE nie wynika z utraty chorych z okresu obserwacji, ale z faktu, że prezentowane wyniki badania pochodzą z częściowej analizy danych badania, która miała miejsce gdy badanie było jeszcze w fazie rekrutacji. W momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników, do badania NURTURE zrekrutowano 20 na 25 planowanych pacjentów, a żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji. Niższa liczba pacjentów raportowanych dla bardziej odległych punktów czasowych wynika z faktu, że nie wszyscy pacjenci je jeszcze osiągnęli.</p> <p>Rozłożenie w czasie włączania 20 pacjentów przedstawiało się następująco: 1 pacjent – maj 2015, 1 pacjent-lipiec 2015, 3 pacjentów – sierpień 2015, 4 pacjentów-październik 2015, 1 pacjent-listopad 2015, 1 pacjent-grudzień 2015, 2 pacjentów-luty 2016, 2 pacjentów-kwiecień 2016, 1 pacjent-maj 2016, 1 pacjent-czerwiec 2016, 1 pacjent-lipiec 2016, 1 pacjent-sierpień 2016, 1 pacjent-październik 2016.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4. str. 33 „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”</p>	<p>Fragment: „Brak badań raportujących długookresową skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii”.</p> <p>Fragment: „Brak jest długoterminowych danych na temat bezpieczeństwa nusinersenu, co wydaje się istotnym ograniczeniem w świetle dożywnego charakteru wnioskowanego wskazania”</p> <p>Odpowiedź: Nusinersen stosunkowo niedawno został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu zarówno w Stanach Zjednoczonych (grudzień 2016) jak i Unii Europejskiej (maj 2017). Badania oceniające długofalową efektywność nusinersenu są w toku. Najdłuższym długookresowym badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo terapii nusinersenem jest badanie CS2 i jego faza przedłużona – badania CS12. Łączny okres obserwacji dla chorych uczestniczących w badaniu CS2 i CS12 wynosił 3 lata (1050 dni). Wyniki obu badań wskazują na poprawę funkcji motorycznych u leczonych nusinersenem pacjentów, w tym poprawę funkcji kończyn górnych i dolnych. Szczegółowe rezultaty badań CS2 i CS12, opisano w Analizie klinicznej w rozdziale 14.5, str. 201 i 202 oraz w rozdziale 6.2., str. 109-111.</p>

<p>Rozdz. 4.1.4. str. 33 „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”</p>	<p>Fragment: „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)”.</p> <p>Fragment: „Ograniczeniem wykorzystanych w badaniach skal oceny funkcji motorycznych (sekcja 2 HINE i CHOP INTEND) jest ich rzadkie stosowanie w praktyce klinicznej (CADTH 2018)”.</p> <p>Odpowiedź: W ocenie zarówno opiekunów jak i pacjentów z SMA istotną zmianą, która poprawiłaby ich jakość życia byłoby nawet niewielkie polepszenie lub chociażby utrzymanie osiągniętych funkcji motorycznych. Dla chorych z SMA nawet nieduża poprawa w zakresie sprawności fizycznej, czasem niewykrywalna za pomocą powszechnie stosowanych skal do oceny funkcji motorycznych, a umożliwiająca np. wykonywanie prostych, codziennych czynności – otwieranie drzwi, czesanie się, samodzielne korzystanie z toalety, trzymanie przedmiotów, korzystanie z telefonu, jest niezwykle istotna.</p> <p>Zarówno skala RULM, jak i skale HINE-2 oraz CHOP-INTEND są czule i pozwalają odnotować niewielkie, ale istotne dla pacjenta zmiany sprawności fizycznej, co czyni je użytecznymi do oceny rozwoju ruchowego u pacjentów z SMA [1, 2, 3].</p> <p>RULM jest zaktualizowaną skalą do oceny Funkcji Kończyn Górnych (ang. Revised Upper Limb Module, RULM); przeznaczoną do oceny sprawności kończyn górnych u chorych z SMA, opracowaną przez międzynarodowy panel ekspertów w dziedzinie chorób nerwowo-mięśniowych, w odpowiedzi na niewielką czułość innych skal do oceny funkcji motorycznych rąk [1]. Dojrzewanie rozwojowe dzieci, które uzyskują lub odzyskują zdolności po adaptacji do ich ograniczeń wytrzymałościowych może wpływać na poprawę wyniku w skali RULM u pacjentów z SMA, jednakże biorąc pod uwagę wyniki randomizowanego badania klinicznego CHERISH, przeprowadzonego w populacji pacjentów z SMA, którego objawy ujawniły się w wieku późniejszym, poprawa funkcji motorycznych u pacjentów w grupie kontrolnej (pozorowana procedura podania leku) była niewielka i wynosiła zaledwie 0,5 punktu w skali RULM, względem wartości początkowych, podczas gdy w grupie badanej średnio 4, 2 punktu [MD= 3,7 [95% CI: 2,5; 5,0] p< 0,0000001]. Uzyskany wynik świadczy o tym, że w czasie naturalnego przebiegu SMA przyrost sprawności kończyn górnych jest znacznie wolniejszy, a stosowanie nusinersenu powoduje istotną poprawę/przyspieszenie poprawy funkcji motorycznych rąk u pacjentów.</p> <p>Skala CHOP-INTEND została zwalidowana u dzieci z SMA typu I. Obejmuje ona 16 pozycji oceniających ruchy aktywne, spontaniczne i celowane oraz ruchy zwrotne w obrębie głowy, szyi, tułowia, dystalne i proksymalne 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 [2, 3]. Skale do funkcji motorycznych dla SMA typu I, takie jak CHOP INTEND, są również wrażliwe na zmiany stanu zdrowia niemowlęcia. W przypadku choroby o ostrym przebiegu, notowane jest obniżenie ogólnego wyniku punktowego, natomiast w przypadku poprawy – jego wzrost. Ogólnym trendem w przypadku naturalnego przebiegu SMA jest jednak stały spadek wyniku od wartości bazowej, a poprawa funkcji motorycznych nietypowa dla dziecka SMA typu I [3].</p> <p>[1] Mazzone ES, Mayhew A, Montes J i wsp. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: development of a new module. <i>Muscle & Nerve</i> 2017; 5:869-874.</p> <p>[2] 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.</p> <p>[3] 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>
<p>Rozdz. 4.1.4. str. 33 „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”</p>	<p>Fragment: „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)”</p> <p>Odpowiedź: Kwestia różnic w schematach dawkowania pomiędzy pacjentami z wczesną postacią SMA (SMA typu I) w odniesieniu do pacjentów z późniejszą postacią SMA (SMA</p>

Gf

	<p>typu II i III) została poruszona, przeanalizowana i obszernie wyjaśniona w czasie procesu rejestracyjnego prowadzonego przez Europejską Agencję Leków (EMA), a odpowiedź firmy odniesieniu do pytań EMA, została uznana za wystarczającą do ujednoczenia schematu dawkowania nusinersenu.</p> <p>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 nusinersen w schemacie dawkowania zgodnym z Charakterystyką produktu leczniczego u pacjentów z typem II i III wykazywał mniejszą skuteczność. Różnice w schemacie stosowania nie przeszkodziły w uwzględnieniu badania CHERISH w ocenie efektywności nusinersenu przez niemiecką agencję oceny technologii medycznych IQWiG oraz Gemeinsamer Bundesausschuss, która wydała pozytywną opinię dotyczącą jego stosowania. Ponadto agencja zwróciła uwagę na istotny klinicznie, pozytywny wpływ nusinersenu na przeżycie oraz poprawę funkcji motorycznych przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa, u pacjentów z SMA oraz przyznała nusinersenowi, jako pierwszemu w historii leкови sierocemu, najwyższą korzyść dodaną (ang. added benefit) w SMA typu I oraz wysoką korzyść dodaną w populacji pacjentów z SMA typu II.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4. str. 33 „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”</p>	<p>Fragment: „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.</p> <p>Odpowiedź: Mechanizm działania nusinersenu jest taki sam dla wszystkich pacjentów, niezależnie od typu SMA lub wieku wystąpienia choroby. Wczesne wystąpienie objawów (okres wczesnoniemowlęcy) przed 6 miesiącem życia jednoznacznie wiąże się diagnozą SMA typu I i z bardzo złym rokowaniem dla pacjenta, niezależnie od liczby kopii SMN2. Liczba kopii SMN2 może w tym przypadku wpływać na mniej ostre objawy lub ich względne odroczenie w czasie. Posiadanie 2 kopii SMN2 generalnie wiąże się z większą zachorowalnością i śmiertelnością niż posiadanie 3 kopii. Jednakowo jednak nie wpłynie na znaczącą różnicę w oczekiwanym przeżyciu i większość pacjentów z typem I nie dożyje 2 roku życia. Kryteria włączenia do badania ENDEAR przyjmowały rygorystyczne założenia w całym schemacie badania, jak również w kryteriach włączenia, dlatego w przypadku typu I, zostali uwzględnieni pacjenci z 2 kopiami genu SMN2. Mechanizm leku skupia się na genie SMN2, w związku z czym w przypadku obecności 3 kopii genu SMN2, można jedynie oczekiwać wzmocnienia efektu działania leku.</p> <p>Finkel RS. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. <i>Neurology</i>. 2014 Aug 26;83(9):810-7.</p> <p>Finkel RS.</p> <p>Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. <i>Lancet</i> 2016; 388: 3017–26.</p>
<p>Rozdz. 4.3 Str. 82 „Komentarz Agencji”</p>	<p>Fragment: „Istotnym ograniczeniem jest brak publikacji pełnotekstowych dotyczących wyników badania CHERISH’.</p> <p>Odpowiedź: Nusinersen stosunkowo niedawno został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu zarówno w Stanach Zjednoczonych (grudzień 2016) jak i Unii Europejskiej (maj 2017), w wyniku badań klinicznych których wyniki zostały opublikowane już po rejestracji i już po dniu złożenia wniosku refundacyjnego. Wyniki badania CHERISH zostały opublikowane w dniu 15 lutego 2018 roku w NEJM (podobnie jak również w NEJM 1 listopada 2017 opublikowano wyniki badania ENDEAR), a więc już po zakończeniu AWA.</p> <p>Mercuri E i wsp., <i>Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy</i>. <i>N Engl J Med</i> 2018;378:625-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504</p>
<p>Rozdz. 4.3 Str. 83 „Komentarz Agencji”</p>	<p>Fragment: „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%.</p>

Cy

	<p>Natomiast w przytoczonym powyżej badaniu Wang 1996 odsetek ten wynosił 5%.”</p> <p>Odpowiedź: Badania przesiewowe noworodków w kierunku SMA przeprowadzone na Tajwanie nie udowodniły zwiększonej, niż oczekiwana epidemiologii SMA. Przypadki asymptomatycznych pacjentów SMA są kazuistyką i częstość ich występowania w linii krewnych 1 stopnia zgodnie z dostępnymi danymi, nie przekracza 0,5%-0,7%. Autorzy publikacji Wang z 1996 podkreślają że 4% przypadków asymptomatycznych krewnych z rodzin, gdzie potwierdzono SMA (z grupy 280 osób) to przypadki, które imitowały homozygotyczną delecję genu SMN1, w rzeczywistości nie mając delecji tego genu. Tylko 1 % diagnozowanych krewnych miało potwierdzoną homozygotyczną delecję SMN1. Należy zwrócić uwagę, że metody diagnostyczne opierające się na teście SSCP zastosowane przez Wang i wsp. w 1996 roku, nie są już zalecane z powodu ich niedokładności, zatem wiarygodność wyników o 1% potwierdzonych asymptomatycznych krewnych jest również dyskusyjna. Na podstawie innych, aktualnych opracowań, możemy stwierdzić, że w rzeczywistości epidemiologia pacjentów asymptomatycznych to maksymalnie 0,7% w linii krewnych 1 stopnia.</p> <p>Jędrzejowska M. Homozygous deletion in the SMN1 gene in asymptomatic individual - genetic counselling issues in SMA-risk families. <i>Med Wieku Rozwoj.</i> 2011 Apr-un;15(2):126-31</p> <p>Prior TW. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. <i>Am J Med Genet</i> 2004; 130A: 307–310.</p>
<p>Rozdz. 4.3 Str. 84 „Komentarz Agencji”</p>	<p>Fragment: „Zdaniem Agencji, dostępne dowody na korelację między liczbą kopii SMN2 a prawdopodobieństwem wystąpienia choroby są niejednoznaczne i nieliczne.”</p> <p>Odpowiedź: Wpływ genu SMN2 na fenotyp rdzeniowego zaniku mięśni został szeroko przebadany i opisany na przełomie 2 ostatnich dekad. Liczba kopii SMN2 jest niewątpliwie głównym modyfikatorem fenotypu SMA. Na podstawie dotychczasowych danych, wiemy że gen SMN2 jest dodatnim modyfikatorem SMA. Kopie genu SMN2 nie zawsze są sobie równe, co oznacza, że niektóre drobne zmiany w obrębie tego genu (substytucja w parze zasad c.859G>C w exonie 7) wpływają na zwiększoną wydajność genu i produkcję większej ilości białka SMN. Jednakowoż, nie można wykluczyć również wpływu innych modyfikatorów na fenotyp SMA, w tym choćby plastyny 3.</p> <p>Lamar K-M. Genetic Modifiers for Neuromuscular Diseases. <i>J Neuromuscul Dis.</i> 2014 ; 1(1): 3–13.</p> <p>Finkel RS. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. <i>Neurology.</i> 2014 Aug 26;83(9):810-7.</p> <p>Campbell, L., Potter, A., Ignatius, J., Dubowitz, V., and Davies, K. (1997). Genomic variation and gene conversion in spinal muscular atrophy: implications for disease process and clinical phenotype. <i>Am. J. Hum. Genet.</i> 61, 40–50.</p> <p>McAndrew, P.E., Parsons, D.W., Simard, L.R., Rochette, C., Ray, P.N., Mendell, J.R., Prior, T.W., and Burghes, A.H.M. (1997). Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number. <i>Am. J. Hum. Genet.</i> 60, 1411–1422.</p> <p>Wirth, B., Herz, M., Wetter, A., Moskau, S., Hahnen, E., Rudnik- Schoneborn, S., Wienker, T., and Zerres, K. (1999). Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. <i>Am. J. Hum. Genet.</i> 64, 1340–1356.</p> <p>Feldkotter, M., Schwarzer, V., Wirth, R., Wienker, T.F., and Wirth, B. (2002). Quantitative analysis of SMN1 and SMN2 based on real-time LightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. <i>Am. J. Hum. Genet.</i> 70, 358–368.</p> <p>Mailman, M.D., Heinz, J.W., Papp, A.C., Snyder, P.J., Sedra, M.S., Burghes, A.H.M., Wirth, B., and Prior, T.W. (2002). Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. <i>Genet. Med.</i> 4, 20–26.</p>
<p>Rozdz. 4.3 Str. 84 „Komentarz Agencji”</p>	<p>Fragment: „Należy podkreślić, że nie odnaleziono opublikowanych badań dotyczących skuteczności interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej”</p> <p>Odpowiedź: Pełnotekstowe publikacje dotyczące rzeczywistych doświadczeń z leczenia nusinersenem nie są dostępne, aczkolwiek pojawiły się już doniesienia w postaci sesji posterowych, prezentowanych na licznych konferencjach w tym na ostatnim Europejskim Kongresie SMA w Krakowie w styczniu 2018 roku. Na kongresie zaprezentowano m.in. doświadczenia w programie rozszerzonego dostępu z Wielkiej</p>

67

	<p>Brytanii i Irlandii, gdzie leczenie rozpoczęło 79 pacjentów z typem I. Wstępne wyniki potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność leku w heterogenicznej grupie pacjentów.</p> <p>[Poster z Kongresu SMA 25-27 stycznia 2018, Kraków] M.Scoto. The use of nusinersen in the "real world": the UK and Ireland experience with the expanded access program (EAP). 2018.</p>
<p>Rozdz. 5.1.1. Str.85, Rozdz. 5.4 Str. 102 Tabela 80, Rozdz. 5.4.2 Str. 103</p>	<p>Dotyczy populacji pacjentów uwzględnionej w analizie ekonomicznej: brak pacjentów presymptomatycznych, pacjentów wykluczanych z badań (ciężka hipotonia, niewydolność oddechowa), pacjentów z typem IV SMA</p> <p>Odpowiedź: Z uwagi na charakter wnioskowanego schorzenia i charakter wnioskowanej technologii (pierwsza terapia we wnioskowanym wskazaniu), dostępne dowody naukowe na jej skuteczność cechują się ograniczeniami, do których można również zaliczyć rozbieżności pomiędzy charakterystyką pełnej populacji pacjentów z SMA a populacją pacjentów włączonych do badań klinicznych.</p> <p>Problem z pacjentami presymptomatycznymi dotyczy przede wszystkim braku możliwości ich jednoznacznej oceny fenotypu. Niemniej jednak należy oczekiwać, że zahamowanie lub spowolnienie postępu choroby na wcześniejszym etapie powinno być związane z lepszymi wynikami zdrowotnymi. Brak efektów klinicznych u chorych presymptomatycznych jest stwierdzeniem nieprawdziwym, gdyż z wysokim prawdopodobieństwem choroba rozwinię się również wśród tych pacjentów.</p> <p>Na uwagę zasługują, że w praktyce klinicznej nie wszyscy pacjenci z SMA typu I będą korzystać z wnioskowanej technologii. Chorzy wymagający stałego nadzoru lekarskiego i/lub stałej wentylacji mechanicznej z wysokim prawdopodobieństwem nie będą włączani do proponowanego programu lekowego. Świadczą o tym zarówno opinie ekspertów z Polski, jak i doniesienia z innych krajów. Informacje na ten temat zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.</p> <p>Nie jest więc pewne czy pacjenci z ciężką hipotonią / niewydolnością oddechową dożyją momentu inicjalizacji leczenia nusinersenem i/lub będą do niego kwalifikowani przez lekarzy prowadzących terapię (np. chorzy wymagający przewlekłej wentylacji inwazyjnej z wysokim prawdopodobieństwem nie będą transportowani do ośrodka w celu podawania nusinersenu).</p> <p>Brak jest danych na temat przebiegu choroby oraz skuteczności nusinersenu wśród chorych na typ IV SMA. Niemniej jednak należy się spodziewać wśród tych pacjentów podobnych efektów jak wśród pacjentów z typem III SMA. Różnica dotyczy tylko wieku rozpoznania w życiu dorosłym.</p>
<p>Rozdz. 5.3.3 Str. 100 „Wyniki analiz wrażliwości”, Rozdz. 5.4. Str. 102 „Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”, Rozdział 5.5. Str. 105 „Komentarz Agencji”</p>	<p>Dotyczy wyników scenariusza analizy wrażliwości wskazującego dominację standardowej opieki („placebo”) nad wnioskowaną technologią stosowaną ze standardową opieką</p> <p>Odpowiedź: testowany scenariusz analizy wrażliwości miał za zadanie sprawdzenie poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy i nie odzwierciedla danych klinicznych. Scenariusz ten zakładał utrzymanie do końca życia osiągniętych w okresie badania ENDEAR etapów rozwoju motorycznego pacjenta bez żadnej zmiany. Założenie braku postępu wysoce progresywnej choroby jaką jest SMA typu I nie znajduje potwierdzenia w dowodach naukowych. Tylko w ramach okresu obserwacji badania ENDEAR obserwowano zmianę funkcji motorycznych pacjentów z obydwu grup (wzrost dla nusinersenu, spadek w grupie kontrolnej).</p>
<p>Rozdz. 6.3 Str. 109 (1. Wiersz tabeli 84) „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”</p>	<p>Dotyczy populacji pacjentów uwzględnionej w analizie wpływu na budżet: brak pacjentów presymptomatycznych</p> <p>Odpowiedź: Jak wskazano w rozdziale 2.5.2. analizy wpływu na budżet wnioskodawcy „Na uwagę zasługuje, że w ramach przedstawionych powyżej 3 subpopulacji pacjentów uwzględniono wszystkich zdiagnozowanych chorych niezależnie od tego czy ich choroba została zdiagnozowana prenatalnie czy dopiero po wystąpieniu objawów klinicznych – wśród pacjentów rozpoznanych prenatalnie lub pacjentów bez możliwości jednoznacznej weryfikacji fenotypu choroby uwzględniono udział poszczególnych typów określony na podstawie charakterystyki pozostałych pacjentów (spełniających kryteria dla typu I, II, III lub IV SMA).”</p> <p>Przykładowo, w badaniu Norwood [78] na 39 przypadków 13 stanowiło chorych, u których nie można było jednoznacznie określić typu SMA. Można przypuszczać, że przynajmniej kilku pacjentów rozpoznanych było prenatalnie. Niemniej jednak w analizie wnioskodawcy tych 13 pacjentów zakwalifikowano do poszczególnych typów SMA zgodnie ze strukturą pozostałych chorych (u których możliwa była jednoznaczna klasyfikacja).</p>

Cy

Rozdz. 6.3.1.Str. 110-111 „Ocena modelu wnioskodawcy”	<p><i>Dotyczy braku uwzględnienia zmian w chorobowości SMA w Polsce</i></p> <p>Odpowiedź: W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono wskaźniki chorobowości SMA (tj. liczba żyjących chorych w danym momencie niezależnie od momentu rozpoznania u nich choroby) z innych krajów, w których wskaźniki diagnozowania chorych na SMA są znacznie wyższe niż w Polsce. Wskazują na to również informacje przedstawione w AWA (niższa liczebność chorych na SMA wg baz danych NFZ niż uwzględniono w analizie).</p> <p>Powyższe świadczy o tym, że w analizie wnioskodawcy uwzględniono oczekiwaną w przyszłości liczebność populacji docelowej. Z wysokim prawdopodobieństwem uwzględnione w analizie wskaźniki chorobowości nie dotyczą aktualnej sytuacji w Polsce, ale prawdopodobnie w wyniku sugerowanych w AWA postępów w diagnostyce SMA zostaną one w przyszłości osiągnięte.</p> <p>Dane międzynarodowe nie wskazują na istotne zmiany we wskaźnikach chorobowości SMA (por. przegląd systematyczny Jones i wsp., 2015 [77] i wyniki jego aktualizacji przedstawione w rozdziale 2.5.2. analizy wnioskodawcy). Co więcej uwzględnione wskaźniki chorobowości w analizie podstawowej (Norwood (Anglia) [78]) zostały potwierdzone przez doniesienia z innych krajów (np. identyczny wskaźnik chorobowości w badaniu Chung (Hong Kong) [73]).</p>
Rozdz. 9 Str. 119 „Przegląd rekomendacji refundacyjnych”	<p>Fragment: „W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje, w tym 1 pozytywną z ograniczeniami (CADTH 2018) oraz 1 negatywną (NCPE 2017).”</p> <p>Odpowiedź: Oprócz rekomendacji refundacyjnych wymienionych w AWA do dnia 15 lutego 2018 pojawiły się następujące rekomendacje refundacyjne: Włochy AIFA 28.09.2017, SMA typ 1, 2, 3; Dania 13.10.2017 (pacjenci presymptomatyczni i SMA Typ 1), Czeskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej 28.11.2017 (Typ I, II, IIIa), Niemcy IQWIG/G-BA 21.12.2017, AMNOG 1 dla Typ 1 i AMNOG 2 dla Typ 2.; Szwecja 20.12.2017, NT – pozytywna dla SMA typ 1, 2 i 3a., Francja 08.02.2018, ASMR III dla SMA typ 1 i 2; Norwegia 13.02.2018 – pozytywna dla SMA Typ 1, 2 i 3 do 18rż.; Hiszpania (od 1 marca 2018) – pozytywna decyzja dla SMA presymptomatyczny, Typ 1, 2 i 3.</p> <p>http://www.aifa.gov.it/content/ema-approva-il-primo-medicinale-l%E2%80%99atrofia-muscolare-spinale</p> <p>http://www.medicinraadet.dk/media/5823/medicinraadets-anbefaling-10-nusinersen-spinal-muskelatrofi.pdf</p> <p>http://www.detskaneurologie.cz/dokumenty/DP_Nusinersen.pdf</p> <p>https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_BAnz.pdf?</p> <p>http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Nusinersen-(Spinraza)-171220.pdf</p> <p>SPINRAZA_PIC_INS_Avis3_CT16362.pdf</p> <p>https://nyemetoder.no/nyheter/sier-ja-til-spinraza</p>
Rozdz. 10 Str. 121 „Warunki objęcia refundacją w innych krajach”	<p>Komentarz: na dzień 15 lutego 2018 roku nusinersen (Spinraza) jest refundowany w następujących krajach: Austria, Czechy (SMA typ I, II, IIIa), Dania, Finlandia, Francja (w procedurze post-ATU), Grecja, Hiszpania (od 1 marca 2018), Liechtenstein, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry (oczekują na decyzję dla SMA typ I, II, III), Włochy.</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli,	Uwagi
-------------------------------	-------

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

64

wykresu, strony)	

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

Gf

