

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.12.2017
<b>Tytuł:</b>	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 AOTMiT<sup>2</sup>.**

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – 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 DKI<sup>4</sup>:

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

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej  
.....

Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 pożyciu<sup>5</sup>:

<sup>1</sup> 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. 696z późn. zm.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- 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.*

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI:**

16.02.2018



## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 14 Tabela 5 (dane NFZ)	Grupa G12.1 w systemie klasyfikacyjnym ICD-10 obejmuje również inne schorzenia niż rdzeniowy zanik mięśni (5q SMA), takie jak postępujące porażenie opuszkowe oraz dystrofia łopatkowo-strzałkowa. NFZ wymaga od diagnostów dwupozycyjnego kodowania wg ICD-10, co sprawia, że dane NFZ dotyczące ICD G12.1 nie są miarodajne w zakresie stopnia rozpowszechnienia rdzeniowego zaniku mięśni
Str. 32	<p>„Brak publikacji pełnotekstowych dotyczących wyników badań ENDEAR (CS3B) i CHERISH (CS4); końcowe wyniki badanie CHERISH przedstawione jedynie w postaci materiałów konferencyjnych”</p> <p>Publikacja pełnotekstowa badania CHERISH (uwzględniona w analizie): Finkel, RS, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. <i>N Engl J Med</i> 2017;377(18):1723-1732; doi: 10.1056/NEJMoa1702752.</p> <p>Publikacja pełnotekstowa badania CHERISH (nie uwzględniona w analizie): Mercuri, E, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. <i>N Engl J Med</i> 2018;378(7):625-635; doi: 10.1056/NEJMoa1710504</p>
Str. 81	<p>„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.”</p> <p>Liczba kopii genu SMN2 przejawia pozytywną korelację z efektywnością kliniczną, co wynika z mechanizmu działania leku Spinraza, oraz przebiegiem naturalnym SMA (Finkel 2014). Można założyć, że przy podobnych objawach klinicznych skuteczność terapeutyczna będzie wyższa u chorych z większą liczbą kopii genu SMN2. Stąd zaproponowano niewprowadzanie ograniczeń genotypowych w programie.</p>
Str. 83–84	Rozważając rozpowszechnienie bezobjawowej mutacji w genie SMN1 jako kryterium włączenia do programu lekowego należy podkreślić najczęstszy w Polsce scenariusz, gdy diagnostyka genetyczna (najczęściej prenatalna lub u noworodka) jest wykonywana z powodu wystąpienia SMA u starszego rodzeństwa. Dane literaturowe potwierdzają w ogromnej większości przypadków zbieżność zarówno genotypów, jak i fenotypów SMA u rodzeństwa. Z tego względu objęcie chorych przedobjawowych programem lekowym jest zasadne, szczególnie w sytuacji zagrożenia wystąpieniem SMA typu 1 i 2 ze względu na szybkie pogarszanie się zdrowia w tych typach.
Str. 85	<p>„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”</p> <p>W ChPL brakuje doprecyzowania, że uwaga dotyczy pacjentów mających jedną kopię genu SMN2, co zwykle związane jest z opisanymi objawami (tzw. SMA typ 0), i nie dotyczy pacjentów z SMA urodzonych z w/w objawami innego pochodzenia (np. przemijającą niewydolnością oddechową związaną z przebiegiem akcji porodowej).</p>
Str. 102	<p>„Główne ograniczenia niniejszej analizy wynikają z braku wysokiej jakości danych dotyczących efektywności klinicznej, szczególnie danych długoterminowych.”</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że istniejące dane obserwacyjne stosowania nusinersenu w horyzoncie czasowym 4 lat, w ramach badania otwartego SHINE, potwierdzają</p>

	założenie długoterminowej efektywności klinicznej przekładającej się na stałą poprawę funkcji chorego.
Str. 110	<p>„Analiza danych NFZ z lat 2012-2016 wskazuje na stopniowy wzrost liczby diagnozowanych przypadków SMA (...) o 23%</p> <p>Warto zauważyć, że na stopień rozpowszechnienia ma też wpływ współczynnik śmiertelności, którego zmian w latach 2012–2016 jednak nie określono.</p> <p>Ponadto dane NFZ dotyczące diagnostyki SMA nie mogą stanowić podstawy do wyciągania wniosków dotyczących populacji w rdzeniowym zaniku mięśni, biorąc pod uwagę, że NFZ wymaga od diagnostów zaledwie dwupozycyjnego kodowania wg ICD-10, co praktycznie uniemożliwia wiarygodne wyodrębnienie SMA z innych jednostek chorobowych z grupy G12.1.</p>

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

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

\* 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
Tab.12	<p>Przyjęta wysokość kosztów opieki nad pacjentem z SMA nie odzwierciedla kosztów rzeczywistych.</p> <p>Znacznie nie doszacowano kosztów zakupu i utrzymania sprzętów niezbędnych w opiece nad osobami chorymi na SMA – koszt został podany na poziomie dofinansowania NFZ. W rzeczywistości koszt często kilku-, kilkunasto- lub kilkudziesięciokrotnie przekracza poziom dofinansowania NFZ.</p> <p>Nie uwzględniono kosztów zakupu i utrzymania niezbędnych sprzętów całkowicie nie refundowanych przez NFZ, jak np. asystor kaszlu (typowa cena zakupu: 25 000 zł).</p>
3.5.1.2, 3.5.2.2, 3.5.3.2	<p>Nie dokonano ekstrapolacji efektu terapeutycznego leku poza okres badania klinicznego (13-15 miesięcy) w wymiarach innych niż przeżywalność.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie modelowano dalszej poprawy lub pogorszenia stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego ENDEAR</li> <li>• Nie modelowano dalszej poprawy lub pogorszenia stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego CHERISH</li> </ul>

<sup>6</sup>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.)



	Cztery pierwsze dawki leku są dawkami wysycającymi, mającymi na celu przywrócenie poziomu białka fl-SMN i tym samym zatrzymanie procesu degeneracji motoneuronów. Efektu klinicznego polegającego na poprawie funkcji mięśniowej można spodziewać się po pewnym okresie dawkowania podtrzymującego. Wynika to z różnicy czasowej między zatrzymaniem degeneracji neuronów (dawki wysycające) a początkiem powracania funkcji mięśni szkieletowych. Zdają się to potwierdzać dane obserwacyjne z badania otwartego SHINE, nie uwzględnione w analizie.
Str. 22	Nie przeprowadzono badania horyzontu (horizon scanning), przyjmując stałą cenę leku przez najbliższe 40 lat. <i>„Horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji”.</i> Analizę ekonomiczną przeprowadzono zakładając niezmienny koszt stosowania nusinersenu przez najbliższe 40 lat. Nie uwzględniono faktu trwających badań późnej fazy nowych preparatów opracowanych w celu leczenia SMA: AVXS-101, RG7916 i branaplam, prowadzonych przez podmioty konkurencyjne wobec wnioskodawcy.

\* 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.