

Rekomendacja nr 21/2018

z dnia 16 marca 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Spinraza (nusinersenum), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiol. 5 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Spinraza (nusinersenum), roztwór do wstrzykiwań, 12mg, 1 fiol. 5 ml w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10:G12.0, G12.1)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka poprzez obniżenie ceny zbyt netto produktu leczniczego oraz wprowadzenie dodatkowych mechanizmów: cappingu oraz mechanizmu bazującego na wynikach terapii.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wyniki przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za zasadne, jednak należy mieć również na uwadze, ograniczenia związane z przedstawionymi oszacowaniami.

Analiza kliniczna pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni typu I, została przeprowadzona na podstawie randomizowanego badania ENDEAR, natomiast u pacjentów z typem II i III na podstawie randomizowanego badania CHERISH. Do analizy włączono również jednoramienne badanie II fazy, NURTURE w ramach, którego stosowano nusinersen w populacji pacjentów bezobjawowych z genetycznie potwierdzonym rdzeniowym zanikiem mięśni.

Włączone badania ENDEAR oraz CHERISH potwierdzają skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa stosowania nusinersenu w rdzeniowym zaniku mięśni, jednakże badania odnoszą się jedynie do rdzeniowego zaniku mięśni typu I, II oraz III, nie uwzględniając typu 0 oraz IV choroby. Ponadto, identyfikowana jest różna liczba kopii genu SMN2 w populacjach, u których badania genetyczne potwierdziły występowanie mutacji SMN1, natomiast włączone do analizy badania nie uwzględniają populacji, w której występuje inna ilość kopii genu SMN2 niż 2 lub 3. Poza ograniczeniem odnoszącym się do niepełnego odzwierciedlenia w badaniach całej populacji docelowej proponowanego programu lekowego, należy mieć na uwadze brak danych długookresowych w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii. Maksymalny okres obserwacji wynosił w badaniach randomizowanych 15 miesięcy, natomiast

z charakteru przebiegu choroby wynika, że terapia miałaby być stosowana przez pacjentów dożywotnio.

Biorąc pod uwagę obowiązujący próg opłacalności, wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo w żadnym z typów rdzeniowego zaniku mięśni. Wartość współczynnika ICUR, w zależności od typu rdzeniowego zaniku mięśni, jest wyższa od progu opłacalności o około [redacted] razy (przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka - RSS). W przypadku braku uwzględnienia RSS przekroczenie progu opłacalności jest jeszcze bardziej znaczące.

Analiza wpływu na budżet, nawet po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wskazała na znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego, biorąc pod uwagę rozmiar populacji, którą obejmowałby wnioskowany program. Wynika z niej, że zwiększenie wydatków płatnika publicznego sięgnęłoby rzędu kilkuset milionów złotych (przy uwzględnieniu RSS).

W związku z bardzo wysokimi kosztami jednostkowymi proponowany przez wnioskodawcę RSS nie zapewnia efektywności kosztowej oraz nie zabezpiecza wydatków płatnika w związku z rozrostem wielkości populacji docelowej. W związku z powyższym wymagane jest pogłębienie instrumentu, aby w większym stopniu wnioskodawca odpowiadał za ryzyko finansowe związane z ewentualną pozytywną decyzją refundacyjną. Prezes Agencji popiera sugestię Rady Przejrzystości co do zmiany zakresu instrumentu dzielenia ryzyka, w której proponowane jest obniżenie ceny zbyt netto produktu leczniczego oraz wprowadzenie dodatkowych mechanizmów dzielenia ryzyka, tj. mechanizmu bazującego na wynikach/efektach zdrowotnych oraz cappingu. Mechanizm wynikowy miałby polegać na pokryciu kosztów finansowania leku w grupie osób leczonych, u których nie wystąpiła poprawa o co najmniej 1 punkt, w stosunku do wartości początkowych w skalach stosowanych w ocenie postępu lub regresji choroby, utrzymująca się w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 4 miesiące. Mechanizm cappingu miałby polegać na ustaleniu progu kosztów poniesionych przez płatnika publicznego, powyżej którego wnioskodawca finansowałby leczenie pacjentów.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Spinraza (nusinersen), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiole. 5 ml, EAN 5713219500975, o proponowanej cenie zbytu netto [redacted] PLN.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej to lek stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) jest chorobą genetyczną, 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 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 niezbędnego do funkcjonowania (przeżycia) neuronów ruchowych (SMN – ang. *survival of motor neuron*). Białko SMN warunkuje przeżycie neuronów ruchowych, im wyższy poziom białka SMN w organizmie, tym łagodniejsze objawy SMA. Białko to powstaje w procesach wewnątrzkomórkowych. Niedobór białka SMN w organizmie jest spowodowany wystąpieniem mutacji na ramieniu długim piątego chromosomu (5q) w głównym genie odpowiedzialnym za kodowanie tego białka. Gen ten oznaczany jest symbolem 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 przebieg jest związana z liczbą kopii genu SMN2 oraz wiekiem, w którym wystąpiły pierwsze objawy choroby.

SMA dzieli się na cztery typy:

- Typ I (SMA 1) – najczęściej występująca postać SMA. Jest najcięższą postacią i objawia się we wczesnym niemowlęctwie lub okresie prenatalnym. Niemowle ma trudności z oddychaniem, ssaniem, przełykaniem, utrzymaniem głowy pionowo, przewracaniem się na bok oraz siedzeniem bez oparcia. Pacjent wymaga opieki paliatywnej, wspomaganie oddechu oraz sztucznego odżywiania;
- Typ II (SMA 2) – najczęściej objawia się między 6. a 18. miesiącem życia. W tej postaci choroby osłabieniu i zanikowi ulegają w pierwszej kolejności mięśnie ksozne (bliższe tułowia), a następnie mięśnie odsiebne (znajdujące się dalej od tułowia). Nogi słabną zwykle wcześniej niż ręce. Największe zagrożenie stanowi osłabienie mięśni odpowiedzialnych za oddychanie, dlatego niezbędna jest opieka pulmonologiczna. Konieczne może okazać się czasowe lub stałe wprowadzenie wspomaganie oddechu. Bardzo wczesnie może pojawić się skrzywienie kręgosłupa (najczęściej skolioza);
- Typ III (SMA 3) – objawia się w wieku dziecięcym i młodzieńczym cechując się zróżnicowaniem objawów. Pacjent w którymkolwiek momencie był w stanie stać bez podparcia lub zrobić samodzielnie trzy kroki. Chorzy są w stanie samodzielnie chodzić do trzeciej lub czwartej dekady życia, czasem jednak utrata zdolności chodzenia następuje jeszcze we wczesnym dzieciństwie. W zależności o tego parametru wyróżnia się typ 3a lub 3b;
- 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).

W Polsce nosicielem mutacji predysponującej do wystąpienia SMA jest co 35. osoba. 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.

W dużej części Europy odsetek nosicieli oscyluje wokół jednej na 35-45 osób. W USA natomiast nosicielem jest średnio jedna na 54 osoby. 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).

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).

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 m.ż. Chorzy z SMA2 w większości przypadków dożywają dorosłości. Długość życia osób z łagodną postacią SMA nie odbiega od przeciętnej.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu nie są refundowane żadne produkty lecznicze. W związku z powyższym, jako alternatywną technologię medyczną, przyjęto standardową opiekę (najlepsza terapia wspomagająca; BSC). Uznano, że dla nusinersenu (dodanego do BSC) najbardziej odpowiednim komparatorem jest BSC, stanowiące aktualnie jedyny sposób postępowania terapeutycznego u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni.

Opis wnioskowanego świadczenia

Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym (ASO, ang. *antisense oligonucleotide*), który zwiększa proporcje włączania eksonu 7 do transkryptów matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) kodującego białko SMN2 poprzez wiązanie do miejsca intronowego wyciszacza splicingu (ISS-N1), znajdującego się w intronie 7 prekursora mRNA (pre-mRNA).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Spinraza jest wskazana do leczenia rdzeniowego zaniku mięśni związanego z mutacją w chromosomie 5q w genie SMN1.

Proponowany program lekowy obejmuje „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest praktycznie tożsama z zarejestrowanym wskazaniem, poza przeciwwskazaniami takimi jak ciąża lub przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyono:

- Badania III fazy, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie:
 - ENDEAR (opisane w publikacjach: CS3B 2017, Kuntz 2017, Darras 2017, Finkel 2017, Finkel 2017a, Kuntz 2017a, Finkel 2017b, NCT02193074, 004422-29, Yan 2017); populacja docelowa wynosiła 81 pacjentów w grupie nusinersenu i 41 pacjentów w grupie placebo. Okres obserwacji: 13 miesięcy;

Ze względu na pozytywne wyniki częściowej analizy skuteczności w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. odsetka pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym wg sekcji 2, w skali Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE), z powodów etycznych badanie ENDEAR zostało zakończone wcześniej niż to pierwotnie planowano;
 - CHERISH (CS4) (opisane w publikacjach: CHERISH 2017, Mercuri 2017, Mercuri 2017a, Finkel 2017b, Mercuri 2017b, Schneider 2017, NCT02292537, 001947-18, Mercuri 2018); populacja wynosiła 84 pacjentów w grupie nusinersenu i 42 pacjentów w grupie kontrolnej. Dawkowanie było niezgodne z CHPL. Okres obserwacji: 15 miesięcy.
- badania II fazy, prospektywne, otwarte:

- NURTURE (CS5): badanie jednoramienne (opisane w publikacjach: NURTURE 2017, Bertini 2016, Bertini 2017, Crawford 2017, De Vivo 2017, NCT02386553, 002098-12); populacja wynosiła 20 pacjentów w grupie przyjmującej nusinersen. Okres obserwacji: 421 dni;
- CS3A: badanie dwuramienne, wieloośrodkowe (opisane w publikacjach: Finkel 2016, Finkel 2014, Finkel 2014a, Finkel 2016a, Finkel 2016b, NCT0183965, 000621-12, Bishop 2018). Grupa badana A (4 pacjentów) oraz grupa badana B (16 pacjentów) przyjmowała nusinersen. Okres obserwacji: planowany 45 miesięcy; w momencie przeprowadzenia częściowej analizy w grupie A wynosił 9-32 miesięcy (4-9 dawek nusinersenu), natomiast w grupie B wynosił 2-27 miesięcy (2-8 dawek nusinersenu);
- Inne badania:
 - CS2: Badanie 1/2 fazy, prospektywne, otwarte, czteroramienne, wieloośrodkowe (opisane w publikacjach: NCT01703988, Swoboda 2014, Darras 2014, Chiriboga 2014, 000327-27, Chiriboga 2017, FDA 2016). Pacjentów podzielono na 4 grupy:
 - grupa badana I (8 pacjentów): nusinersen 3 mg,
 - grupa badana II (8 pacjentów): nusinersen 6 mg,
 - grupa badana III (9 pacjentów): nusinersen 9 mg;
 - grupa badana IV (9 pacjentów): nusinersen 12 mg podawany dooponowo dnia 1, 29 i 85.

Jedyna grupa opisana w badaniu to grupa IV; Okres obserwacji: 253 dni;

- CS12: Badanie 1 fazy, prospektywne, otwarte, jednoramienne (opisane w publikacjach: NCT02052791, Chiriboga 2017, FDA 2016); Grupa badana: 47 pacjentów; Okres obserwacji: 2 lata;
- Weaver 2017: Retrospektywne, opisowe, jednoośrodkowe; grupa badana: 4 pacjentów; okres obserwacji: maj 2017 – wrzesień 2017 (brak precyzyjnych danych);
- Pechmann 2018: Prospektywne, opisowe, jednoośrodkowe, jednoramienne; Grupa badana: 20 pacjentów; okres obserwacji: 180 dni (brak precyzyjnych danych);
- Messina 2017: Prospektywne, wieloośrodkowe. Badanie obejmujące pacjentów zakwalifikowanych we Włoszech do programu rozszerzonego dostępu (EAP) do nusinersenu; Grupa badana: 20 pacjentów; Okres obserwacji: brak danych.

Ocena jakości badań randomizowanych z grupą kontrolną (ENDEAR oraz CHERISH) włączonych do przeglądu została przeprowadzona według zaleceń Cochrane, zgodnie z którą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako:

- Niskie dla domen: losowy przydział do grup, zaślepienie uczestników badania oraz badaczy, zaślepienie oceny wyników badania, niepełne dane na temat wyników;
- Niejasne dla domen: utajnienie kodu randomizacji, wybiórcze raportowanie.

Ocena jakości badań nierandomizowanych CS3A, CS1 oraz CS2 została przeprowadzona w skali NOS (The Newcastle-Ottawa Scale), w której wszystkie te badania zdobyły po 6 punktów na 9 możliwych.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z kryteriami NICE, gdzie maksymalna ilość punktów wynosi 8. Badania otrzymały oceną od 3 (Messina 2017) do 7 punktów (NURTURE) w tej skali.

Nie przedstawiono badań dotyczących skuteczności ocenianej technologii w warunkach praktyki klinicznej.

Punkty końcowe w powyższych badaniach uwzględniały ocenę m.in. w skalach:

- HINE – Skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt (ang. Hammersmith Infant Neurological Examination; 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, wstawiania/ 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 ≥ 67 punktów, 6 miesięcy ≥ 70 punktów, natomiast dla dzieci w wieku 9 lub 12 miesięcy za optymalny uznaje się wynik ≥ 73 punktów;
- HFMSE – Rozszerzona Skala do Oceny Motorycznej Hammersmith (ang. Expanded Hammersmith Functional Motor Scale; 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.
- CHOP – INTEND – Skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) 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.

Populacje w badaniu ENDEAR zostały opisane następująco:

- *mITT* – wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę nusinersenu;
- *Interim Efficacy Set* – subpopulacja pacjentów *mITT*, która miała możliwość przejścia oceny na wizycie w 183 dniu obserwacji. Obejmowała wszystkich chorych dla, których okres czasu pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki a zakończeniem zbierania danych wynosił co najmniej 190 dni (w przypadku pacjentów, którzy zmarli lub zostali utraceni 176 dni);
- *Efficacy Set* – Podobnie definiowana jak *Interim Efficacy Set*, jednak w tej populacji większa liczba pacjentów ukończyła pełne, zaplanowane leczenie nusinersenem.

Populacje w badaniu CHERISH zostały opisane następująco:

- *mITT* – wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali, co najmniej 1 dawkę badanego leku;
- *Efficacy Set* – subpopulacja pacjentów *mITT*, która miała możliwość przejścia oceny na wizycie 456 dnia obserwacji;
- *Interim Efficacy Set* – subpopulacja pacjentów *mITT*, dla których okres czasu pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki a zakończeniem zbierania danych na potrzeby częściowej analizy wyników wynosił, co najmniej 463 dni. Dodatkowo analizowano wyniki w populacji chorych, uwzględnionych w częściowej analizie wyników skuteczności. W ramach

częściowej analizy przeprowadzono ocenę osiągnięcia kamieni milowych rozwoju ruchowego oraz dodatkową analizę wyników dla pozostałych punktów końcowych.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- NNT – liczba osób, które trzeba poddać badanej interwencji, by uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat*);
- RB – korzyść względna (ang. *relative benefit*);
- RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*);
- OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*);
- MD – średnia różnica (ang. *mean difference*);
- HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*).

Skuteczność kliniczna

Poniżej przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Dodatkowo w przypadku gdy w danym wskazaniu dostępne było randomizowane badanie z grupą kontrolną postanowiono pominąć badania niższej jakości.

SMA typu I

Zgodnie z wynikami badania ENDEAR stosowanie nusinersenu+BSC vs PLC+BSC wiązało się z istotnie statystycznie:

- Wyższą szansą spełnienia kryteriów odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym wg sekcji 2 w skali HINE w grupie badanej:
 - Ponad 9-krotnie wyższa, w populacji *Efficacy Set*: Peto OR=9,49 (95% CI: 4,12; 21,83), natomiast NNT=2 (95% CI: 2; 3);
 - 10,5-krotnie wyższa, w populacji *Evaluable Set* definiowanej podobnie do *Efficacy Set*: Peto OR=10,50 (95% CI: 3,44; 32,08), natomiast NNT=2 (95% CI: 2; 3).
- Wyższą szansą lub prawdopodobieństwem poprawy w poszczególnych kamieniach milowych rozwoju względem wartości początkowych wg sekcji 2 skali HINE w grupie badanej, w populacji *Efficacy Set* w ramach:
 - Kopania: ≥ 2 punktowa poprawa – ponad 5-krotnie wyższa szansa: Peto OR=5,34 (95% CI: 1,51; 18,90), natomiast NNT=7 (95% CI: 4; 16);
 - Trzymania głowy: ≥ 1 punktowa poprawa – ponad 8-krotnie wyższa szansa: Peto OR=8,44 (95% CI: 3,57; 19,93), natomiast NNT=3 (95% CI: 2; 30);
 - Przekręcania się: ≥ 1 punktowa poprawa – prawie 13-krotnie wyższe prawdopodobieństwo: RB=12,67 (95% CI: 2,40; 72,85), natomiast NNT= 4 (95% CI: 3; 6);
 - Siedzenie: ≥ 1 punktowa poprawa – ponad 6-krotnie wyższa szansa: Peto OR=6,33 (95% CI: 2,32; 17,24), natomiast NNT=4 (95% CI: 3; 6);
 - Raczkowania: ≥ 1 punktowa poprawa – 5-krotnie wyższa szansa: Peto OR=5,00 (95% CI: 1,10; 22,79), natomiast NNT=10 (95% CI: 5; 89);
- Wyższą szansą oraz prawdopodobieństwem osiągnięcia pełnej kontroli (maksymalnej punktacji) dla poszczególnych kamieni milowych rozwoju ruchowego, wg sekcji 2 skali HINE w grupie badanej, w populacji *mITT*:

- Ponad 7-krotnie wyższa szansa uzyskania ww. kontroli: Peto OR=7,17 (95% CI: 1,57; 32,84), natomiast NTT=3 (95% CI: 2; 8);
- 5,5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ww. kontroli: RB=5,5 (95% CI: 1,22; 31,62), natomiast NTT=3 (95% CI: 2; 15);
- Prawie 6-krotnie wyższa szansa osiągnięcia pełnej kontroli trzymania głowy w grupie badanej, w populacji *Efficacy Set*: Peto OR=5,74 (95% CI: 1,88; 17,53), natomiast NNT=5 (95% CI: 4; 9);
- Większą o 6,28 średnią liczbą osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego, względem wartości początkowych, na korzyść grupy badanej, w populacji *mITT*: MD=6,28 (95% CI: 3,05; 9,51);
- Wyższym prawdopodobieństwem polepszenia oraz spadkiem ryzyka pogorszenia funkcji motorycznych ocenianych w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych w grupie badanej, w populacji *Efficacy Set*:
 - Wyższe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy funkcji motorycznych:
 - Ponad 26-krotnie wyższe prawdopodobieństwo polepszenia funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty: RB=26,36 (95% CI: 5,12; 149,38), natomiast NNT=2 (95% CI: 2; 2);
 - Ponad 26-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia wzrostu oceny o ≥ 1 punkt: RB=26,86 (95% CI: 5,22; 152,21); NNT=2 (95% CI: 2; 2).
 - Niższe ryzyko pogorszenia funkcji motorycznych:
 - Niższe o 94% ryzyko pogorszenia funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty: RR=0,06 (95% CI: 0,02; 0,22), natomiast NNT=3 (95% CI: 2; 4);
 - Niższe o 86% ryzyko pogorszenia oceny o ≥ 1 punkt: RR=0,14 (95% CI: 0,06; 0,33), natomiast NNT=3 (95% CI: 2; 5).
- Wyższą o 25 różnicą średnich zmian ocen funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND względem wartości początkowych na korzyść grupy badanej, w populacji *mITT*: MD=25,05 (95% CI: 20,57; 29,53).
- Wyższym ponad 6,5-krotnie prawdopodobieństwem otrzymania pozytywnej odpowiedzi w zakresie amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego, czyli wzrostu lub utrzymania wartości ≥ 1 mV średniej amplitudy złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia (CMAP) w grupie badanej, w populacji *Efficacy Set*: RR=6,59 (95% CI: 1,93; 24,48) natomiast NNT=4 (95% CI: 3; 7).
- Większą różnicą średniej amplitudy CMAP dla nerwu strzałkowego i łokciowego względem wartości początkowych w grupie badanej, w populacji *mITT*:
 - Nerw strzałkowy: MD=0,95 (95% CI: 0,69; 1,21);
 - Nerw łokciowy: MD=0,54 (95% CI: 0,39; 0,69).
- Niższym ryzykiem zajścia zdarzeń związanych ze zgonem lub koniecznością wprowadzenia stałej wentylacji w grupie badanej, w populacji *mITT*:
 - Ryzyko zgonu lub wymaganej stałej wentylacji było o 43% mniejsze w grupie badanej: RR=0,57 (95% CI: 0,40; 0,81) natomiast HR=0,53 (95% CI: 0,3156; 0,8902) oraz NNT=4 (95% CI: 3; 10);
 - Ryzyko zgonu było o 58% mniejsze w grupie badanej: RR=0,42 (95% CI: 0,22; 0,78) natomiast HR=0,372 (95% CI: 0,179; 0,775) oraz NNT=5 (95% CI: 3; 16);

- Ryzyko zgonu lub wymaganej stałej wentylacji było o 67% niższe w grupie badanej w subpopulacji z czasem trwania choroby krótszym od mediany dla wszystkich pacjentów: RR=0,33 (95% CI: 0,16; 0,69), natomiast HR=0,24 (95% CI: 0,1002; 0,5753) oraz NNT=5 (95% CI: 3; 13).
- Mniejszą różnicą średnich długości ciała względem wartości początkowych (cm) w grupie badanej w populacji *mITT*: MD=-4,995 (95% CI:-8,96; -1,03).

W badaniu ENDEAR w porównaniu nusinersen+BSC vs PLC+BSC nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla następujących punktów końcowych:

- Poprawy o ≥ 1 punkt w zakresie stania i chodzenia względem wartości początkowych według sekcji 2 skali HINE w populacji *Efficacy Set*;
- Uzyskania możliwości samodzielnego siedzenia lub stania ze wspomaganie w populacji *Efficacy Set*;
- Roczny wskaźnik ciężkich zdarzeń oddechowych oraz roczny wskaźnika hospitalizacji w populacjach *Efficacy Set* i *mITT*;
- Średniego czasu wyrażonego w procentach, przez jaki chorzy wymagali wspomagania oddychania (wentylacji) w populacjach *Efficacy Set* i *mITT*;
- Odsetka pacjentów, którzy wymagali stałej wentylacji w populacji *mITT*;
- Odsetka pacjentów, którzy zmarli lub u których konieczne było wprowadzenie stałej wentylacji w subpopulacji z czasem trwania choroby dłuższym od mediany dla wszystkich pacjentów;
- Wpływu na parametry związane ze wzrostem w populacji *mITT*:
 - Różnic w zakresie zmiany obwodu ramienia,
 - Klatki piersiowej,
 - Głowy,
 - Zmiany stosunku obwodu głowy do obwodu klatki piersiowej,
 - Masy ciała względem wartości początkowych.

Porównanie wyników uzyskanych dla poszczególnych okresów obserwacji wykazało, że mediana czasu do zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji wynosiła 22,6 tygodnia w grupie kontrolnej, natomiast w grupie otrzymującej nusinersen mediana nie została osiągnięta w okresie trwania badania.

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

Końcowa analiza wyników skuteczności

Zgodnie z wynikami badania CHERISH stosowanie nusinersenu+BSC vs PLC+BSC wiązało się istotnie statystycznymi:

- Wyższą o 4,9 średnią zmianą wyniku uzyskanego w skali HFMSE względem wartości początkowych na korzyść grupy badanej w populacji *mITT*: MD=4,9 (95%CI:3,1;6,7)
- Prawie 6-krotnym wzrostem szansy wystąpienia poprawy funkcji motorycznych o ≥ 3 punkty w skali HFMSE względem wartości początkowych w grupie badanej w populacji *mITT*: OR=5,59 (95% CI: 2,1; 14,9), natomiast RR=2,18 (95% CI: 1,33; 3,84) oraz NNT=4 (95% CI: 3; 8);

- Wyższą o 3,7 różnicą średniej zmiany wyniku testu RULM względem wartości początkowej w ramach funkcji kończyn górnych w populacji *mITT* – MD=3,7 (95% CI: 2,5; 5,0);
- Wzrostem o 0,4 różnicą średniej liczby osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego w przeliczeniu na pacjenta, w populacji *Efficacy Set*: MD=0,4 (96% CI: 0,2; 0,7);

W badaniu CHERISH w porównaniu nusinersen+BSC vs PLC+BSC nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla następujących punktów końcowych:

- Uzyskania co najmniej 1 nowego kamienia milowego wg skali WHO względem wartości początkowych w populacji *Efficacy Set*;
- Szansą na uzyskanie zdolności do samodzielnego stania czy chodzenia ze wsparciem ocenianych w skali WHO w populacji *Efficacy Set*.

Poprawa wyniku sprawności kończyn górnych w skali RULM, względem wartości początkowych średnio wynosiła 3,7 punktów w grupie badanej oraz 0,3 punktu w grupie kontrolnej w populacji *Efficacy Set*.

Poprawa sprawności kończyn górnych oceniana w skali RULM, względem wartości początkowych:

- W subpopulacji pacjentów w wieku:
 - Poniżej 6 roku życia wartość wynosiła: 4,3 punktów w grupie badanej oraz 1,2 punktu w grupie kontrolnej.
 - ≥ 6 roku życia wartość wynosiła: -0,8 punktu w grupie badanej oraz -3,3 punktu w grupie kontrolnej
- W subpopulacjach pacjentów, u których czas trwania choroby wynosił:
 - <25 miesięcy – wartość wynosiła: 8,4 w grupie badanej oraz 1,7 w grupie kontrolnej
 - ≥ 25 miesięcy do <44 miesięcy – wartość wynosiła: 2,0 w grupie badanej oraz 1,4 w grupie kontrolnej
 - ≥ 44 miesiące – wartość wynosiła: 1,5 w grupie badanej oraz -1,5 w grupie kontrolnej.

Nieadjustowany roczny wskaźnik zdarzeń niepożądanych związanych z przebiegiem SMA wynosił 1,565, zaś w grupie kontrolnej wartość dla tego wskaźnika wyniosła 2,123.

Nieadjustowany roczny wskaźnik hospitalizacji z powodu choroby, w grupie pacjentów 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

Zgodnie z wynikami jednoramiennego badania NURTURE:

Dla populacji *mITT*:

- W momencie przeprowadzenia częściowej analizy wyników, żaden z pacjentów nie zmarł, natomiast 1 pacjent wymagał stosowania nieinwazyjnej wentylacji z uwagi na ciężkie zdarzenia niepożądane związane z trudnościami w oddychaniu.

Dla populacji *Efficacy Set*:

- Odsetek pacjentów, u których wystąpiła pozytywna odpowiedź na leczenie nusinersenem wynosił 72% w 64 dniu obserwacji, a 100% w dniach 183, 302, 365 i 421 w ostatniej wizycie - 94%;
- Średnia zmiana liczby kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych wg sekcji 2 skali HINE, osiągniętych przez pacjentów, względem wartości początkowych, wzrastała na każdej kolejnej wizycie (z wyjątkiem 421 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, przekręcania się oraz siedzenia. 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, siedzenia, raczkowania i chodzenia;
- 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, kopania, siedzenia, natomiast w przypadku samodzielnego stania i samodzielnego chodzenia liczba pacjentów, która uzyskała maksymalny wynik dla kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych w skali HINE była dużo niższa;
- W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, średni wynik dla funkcji motorycznych ocenianych w skali CHOP-INTEND wynosił 49,6 punktu, natomiast w dniu 421 średni wynik wynosił 55,2;
- Od momentu rozpoczęcia udziału w badaniu do ostatniej wizyty, 16/18 (89%) pacjentów osiągnęło i utrzymało poprawę wyniku uzyskanego w skali CHOP-INTEND o ≥ 4 , a 7/18 (39%) pacjentów uzyskało najwyższy możliwy wynik (64 punkty);
- W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, żaden z pacjentów nie osiągnął kamienia milowego rozwoju ruchowego wg. skali WHO. Średnia liczba osiąganego 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);
- 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 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.

Bezpieczeństwo

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

Zgodnie z wynikami badania ENDEAR stosowanie nusinersenu+BSC vs PLC+BSC wiązało się z istotnymi statystycznie:

- Niższym ryzykiem wystąpienia punktów końcowych w ramach podsumowaniu zdarzeń/działań niepożądanych w grupie badanej:
 - O 30% wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych: RR=0,70 (95% CI: 0,54; 0,90) oraz NNT=5 (95% CI: 3; 16);
 - O 20% wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: RR=0,80 (95% CI: 0,69; 0,93) oraz NNT=6 (95% CI: 4; 19);

- O 58% ryzyko wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych: RR=0,42 (95% CI: 0,22; 0,78) oraz NNT=5 (95% CI: 3; 16).
- Niższym o 20% ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem występujących z częstością >5% u pacjentów w grupie badanej: RR=0,80 (95% CI: 0,69; 0,93), natomiast NNT=6 (95% CI: 4; 19).
- Spadkiem ryzyka zgonu w grupie badanej:
 - O 58%: RR=0,42 (95% CI: 0,22; 0,78); NNT=5 (95% CI: 3; 16) w tym:
 - O 70% z powodu schorzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: RR=0,30 (95% CI: 0,13; 0,69); NNT=5 (95% CI: 3; 16).

W badaniu ENDEAR w porównaniu nusinersen+BSC vs PLC+BSC nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla następujących punktów końcowych:

- Wystąpienia w ramach podsumowania zdarzeń/działań niepożądanych: zdarzenia niepożądane ogółem, poważnego lub umiarkowanego zdarzenia niepożądane, działania niepożądane/potencjalnego działania niepożądane;
- Wystąpieniem konkretnych ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących z częstością >5% w grupie badanej:
 - Trudności w oddychaniu, niewydolności oddechowej, zapalenia płuc, niedodmy, ostrej niewydolności oddechowej, zachyłkowego zapalenia płuc, infekcji rinowirusem, wirusowego zapalenia płuc, infekcji dróg oddechowych, zatrzymania krążenia i oddychania, zatrzymania oddychania czy infekcji wirusowych.
- Wystąpieniem zgonu z powodu: schorzeń serca, ogólnych dolegliwości w miejscu podania oraz schorzeń układu nerwowego;
- Wystąpieniem zdarzenia niepożądane:
 - Odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów: gorączka, zaparcie, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, trudności w oddychaniu, niewydolność oddechowa, niedodma, wymioty, ostra niewydolność oddechowa, choroba refluksowa przełyku, obniżenie saturacji tlenem, kaszel oraz zaburzenia połykania;
 - Odnotowane z częstością o $\geq 5\%$ wyższą u pacjentów z grupy badanej niż w grupie kontrolnej: zaparcia, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie nosogardzieli, ząbkowanie, infekcja dróg oddechowych, infekcja dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, obrzęk śluzówki górnych dróg oddechowych, wirusowe zapalenie oskrzeli oraz grypa;

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 miesięcy życia)

Końcowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami badania CHERISH stosowanie nusinersenu+BSC vs PLC+BSC wiązało się istotnie statystycznymi:

- Wzrostem ryzyka wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych/działań niepożądanych w grupie badanej w populacji *Safety Set (MITT)*:

- 3-krotnie wyższe ryzyko: RR=3,00 (95% CI: 1,20; 7,80) natomiast NNH=6 (95% CI: 4; 25).
- Wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (nazewnictwo zgodne z terminologią MedDRA) w grupie badanej w populacji *Safety Set*:
 - Zdarzenia niepożądane odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów:
 - Ból głowy – 4-krotny wzrost ryzyka: RR=4,00 (95% CI: 1,41; 12,12) natomiast NNH=5 (95% CI: 3; 14);
 - Wymioty – ponad 2-krotny wzrost ryzyka: RR=2,40 (95% CI: 1,05; 5,82) natomiast NNH=7 (95% CI: 4; 89);
 - Ból pleców – prawie 6-krotnie większą szansę wystąpienia: Peto OR=5,96 (95% CI: 2,22; 16,05) natomiast NNH=5 (95% CI: 3; 7).
 - Zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością o $\geq 5\%$ w ciągu 72 godzin od procedury podania leku:
 - Ból pleców – prawie 6-krotnie większą szansę: Peto OR=5,77 (95% CI: 2,06; 16,17) natomiast NNH=5 (95% CI: 4; 8);
 - Ból głowy – 11-krotny wzrost ryzyka: RR=11,00 (95% CI: 2,05; 63,58) natomiast NNH=5 (95% CI: 3; 9);
 - Wymioty – 6-krotny wzrost ryzyka: RR=6,00 (95% CI: 1,08; 35,57) natomiast NNH=9 (95% CI: 5; 123).
- Spadkiem ryzyka oraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, w grupie badanej:
 - Ciężkiego zapalenia płuc – o 83% niższe ryzyko: RR=0,17 (95% CI: 0,04; 0,69); NNT=9 (95% CI: 4; 36);
 - Grypy - o 95% niższe ryzyko: RR=0,05 (95% CI: 0,00; 0,93); NNT=22 (95% CI: 7; 465);
 - Kamieni kałowych – o 95% niższa szansa wystąpienia: Peto OR=0,05 (95% CI: 0,00; 0,93); NNT=22 (95% CI: 7; 465);
 - Odwodnienie – o 95% niższa szansa wystąpienia: Peto OR=0,05 (95% CI: 0,00; 0,93); NNT=22 (95% CI: 7; 465).

W badaniu CHERISH w porównaniu nusinersen+BSC vs PLC+BSC nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla następujących punktów końcowych:

- Wystąpienie zdarzeń niepożądanych (ogółem), poważnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych lub ciężkich działań niepożądanych.
- Wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (nazewnictwo zgodne z terminologią MedDRA) w grupie badanej:
 - Odnotowanych u $\geq 20\%$ pacjentów z grupy badanej bądź grupie kontrolnej: wystąpienia gorączki, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu, zapalenia nosogardzieli;
 - Odnotowanych z częstością o $\geq 5\%$ wyższą u pacjentów z grupy badanej niż w grupie kontrolnej w ciągu 72 godzin od procedury podania leku: krwawienia z nosa;

Nie zaobserwowano negatywnego wpływu terapii nusinersenem na liczbę płytek krwi, funkcji nerek oraz aktywności enzymów wątrobowych.

Żaden z pacjentów z żadnej z grup nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Żaden z pacjentów zarówno z grupy otrzymującej nusinersen jak i z grupy kontrolnej nie zmarł w czasie trwania badania.

Nie odnotowano klinicznie istotnych nieprawidłowości w parametrach biochemicznych krwi, parametrach hematologicznych, moczu, czynnościach życiowych, badaniach fizykalnych i neurologicznych, lub elektrokardiogramie, związanych ze stosowaniem nusinersenu.

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.

Pacjenci bezobjawowi z genetycznie potwierdzony SMA

W badaniu NURTURE odnotowano następujące obserwacje:

Dla populacji *mITT* w ramach podsumowania zdarzeń/ działań niepożądanych odnotowano 16/20 (80%) pacjentów, którzy doświadczyli, 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, 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.

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%).

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.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Spinraza odniesiono się do działań niepożądanych związanych z nakłuciem lędźwiowym:

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

- Zaburzenia układu nerwowego – bardzo często;
- Zaburzenia żołądka i jelit – bardzo często;
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – bardzo często.

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, których wnioski pokrywają się z przeprowadzoną analizą kliniczną. W powyższych dokumentach, zwrócono również uwagę na fakt, że 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.

Komunikaty FDA

Na stronach FDA odnaleziono dokumenty dotyczące bezpieczeństwa stosowania nusinersenu (produkt leczniczy Spinraza) u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni: Ulotkę dla pacjentów zawierającą najważniejsze informacje o leku, przegląd dotyczący oceny i ograniczenia ryzyka stosowania leku oraz raport podsumowujący korzyści oraz ryzyko stosowania nusinersenu.

Bezpieczeństwo stosowania nusinersenu oceniano w populacji 173 chorych z kontrolowanych i niekontrolowanych badań, otrzymujących wnioskowaną interwencję; 83 pacjentów było przyjmowało nusinersen przynajmniej przez 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.

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.

Ograniczenia analizy

Czynniki ograniczające wiarygodność analizy klinicznej obejmują:

- Głównym ograniczeniem próby klinicznej ENDEAR jest wcześniejsze zakończenie badania, co skutkowało utratą danych i krótszym okresem na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa nusinersenu. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że brak jest badań raportujących długookresową skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii, co jest istotne z uwagi na konieczność ciągłego przyjmowania leku;
- Brak badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z SMA typu 0 i SMA typu IV, która stanowi części wnioskowanej populacji. W badaniach ENDEAR, większość populacji stanowili pacjenci z liczbą kopii SMN2 równą 2 (99% pacjentów), natomiast w badaniu CHERISH, większość włączonych pacjentów miało 3 kopie SMN2 (88% pacjentów – 3 kopie SMN2; 8% - 2 kopie; jedynie 4% inną liczbę kopii niż 2 lub 3);
- Brak badań randomizowanych porównujących bezpośrednio nusinersen w populacji pacjentów z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów;
- 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);
- W badaniach oceniano złożone punkty końcowe, które uważane są za mniej wiarygodne niż pojedyncze punkty końcowe;

Czynniki wpływające na niepewność związaną z przedstawionymi wynikami obejmują:

- W badaniu NURTURE odnotowano znaczny spadek liczby obserwowanych pacjentów w czasie przy niewielkiej początkowej liczbie uczestników, co może mieć wpływ na ograniczoną możliwość uogólniania wniosków na podstawie wyników uzyskanych w takiej próbie;

- 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 dojrzwanie rozwojowe dzieci, które uzyskują lub odzyskują zdolności po adaptacji do ich ograniczeń wytrzymałościowych (CADTH 2018), ponadto ograniczeniem wykorzystanych w badaniach skal oceny funkcji motorycznych (sekcja 2 HINE i CHOP INTEND) jest ich rzadkie stosowanie w praktyce klinicznej (CADTH 2018);
- W badaniu CHERISH (CS4) brakujące dane dla pacjentów były uzupełniane metodą wielokrotnej imputacji (zastąpieniu brakujących danych, np. danymi z ostatniej odnotowanej wizyty), co może mieć wpływ na końcową ocenę efektów leczenia;
- 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.
- Nie odnaleziono 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 ultraradkowych oraz fakt, że lek został niedawno zarejestrowany (Stany Zjednoczone – 2016; Unia Europejska – 2017);

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. Progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną stosowania wnioskowanej technologii w porównaniu z opieką standardową (opieka neurologiczna, pulmonologiczna, gastroenterologiczna, ortopedyczna, rehabilitacyjna, paliatywna w tym: inwazyjna i nieinwazyjna wentylacja, drażnienie dróg oddechowych, profilaktyka 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) przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów, w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent) oraz z perspektywy społecznej (przy czym w niniejszym dokumencie odstępiono od prezentacji wyników z tej perspektywy).

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

Uwzględniono następujące koszty 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);
- Koszt świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej.

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztu (ICUR):

- W populacji pacjentów z SMA typu I:
 - Bez RSS – 2 130 341 PLN/QALY (taka sama wartość dla perspektyw: NFZ i NFZ+pacjent);
 - Z RSS – ██████████ PLN/QALY (taka sama wartość dla perspektyw: NFZ i NFZ+pacjent).
- W populacji pacjentów z SMA typu II:
 - Bez RSS – 6 971 998 PLN/QALY (perspektywa NFZ); 6 953 257 PLN/QALY (perspektywa wspólna);
 - Z RSS – ██████████ PLN/QALY (perspektywa NFZ); ██████████ PLN/QALY (perspektywa wspólna).
- W populacji pacjentów z SMA typu III:
 - Bez RSS – 8 882 619 PLN/QALY (perspektywa NFZ); 8 872 654 PLN/QALY (perspektywa wspólna);
 - Z RSS – ██████████ PLN/QALY (perspektywa NFZ); ██████████ PLN/QALY (perspektywa wspólna).
- W populacji łącznej pacjentów z SMA (wszystkie 3 typy, przy założeniu, 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):
 - bez RSS – 5 235 068 PLN/QALY z perspektywy NFZ, 5 224 279 PLN/QALY z perspektywy wspólnej;
 - z RSS – ██████████ PLN/QALY z perspektywy NFZ, ██████████ PLN/QALY z perspektywy wspólnej.

Biorąc pod uwagę aktualną wysokość progu opłacalności, w żadnym z wariantów obliczeń wnioskowana technologia nie jest kosztowo użyteczna. 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 technologii była zdominowana w analizie dla SMA typu I.

Cena progowa za opakowanie leku, przy aktualnej wysokości progu wynoszącej 134 514 PLN, wynosi z perspektywy NFZ odpowiednio:

- dla SMA typu I: 38 546,18 PLN;
- dla SMA typu II: 15 235,42 PLN;
- dla SMA typu III: 9 172,44 PLN;
- dla wszystkich 3 typów SMA łącznie: 18 195,31 PLN.

Ograniczenia analizy

Czynniki wpływające na wiarygodność związaną z przedstawionymi wynikami obejmują:

- Brak uwzględnienia w analizie pełnej populacji pacjentów, zgodnej z proponowanym programem lekowym – analiza ekonomiczna dotyczy populacji węższej niż wnioskowana tj. 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 bezobjawowych.

Czynniki wpływające na niepewność związaną z przedstawionymi wynikami obejmują:

- Do ograniczeń modelowania należy zaliczyć również dostępność informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce i związanych z tym kosztów opieki.
- Różnice w kosztach i wagach użyteczności pomiędzy stanami zdrowia, które były 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.

Wskazanie, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków.

Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił randomizowane badania, w których wykazano różnice istotne statystycznie, wobec czego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Wnioskodawca oszacował, że liczba pacjentów włączana do programu będzie wynosić: [redacted] w 1 roku; [redacted] w 2 roku; [redacted] w 3 roku (w wariantach minimalnym w: I roku – [redacted], II roku – [redacted], III roku – [redacted] pacjentów; w wariantach maksymalnym: w I roku – [redacted], II roku – [redacted], III roku – [redacted] pacjentów).

Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana [redacted]. 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 jednak podkreślić dużą niepewność tych oszacowań (na podstawie danych m.in. wnioskodawcy i ekspertów).

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- Koszt leku;
- Koszt podania leku;
- Koszt opieki medycznej;

Wprowadzenie finansowania Spinrazy w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie wiązało się ze zwiększeniem wydatków z perspektywy płatnika publicznego o:

- Bez uwzględnienia RSS:
 - 225,96 mln PLN w 1. roku (min. 72,16 mln PLN; maks. 311,72 mln PLN);
 - 411,34 mln PLN w 2. roku (min. 129,62 mln PLN; maks. 548,89 mln PLN);
 - 443,55 mln PLN w 3. roku (min. 169,57 mln PLN; maks. 583,89 mln PLN).
- Przy uwzględnieniu RSS:
 - [redacted] mln PLN w 1. roku (min. [redacted] mln PLN; maks. [redacted] mln PLN);
 - [redacted] mln PLN w 2. roku (min. [redacted] mln PLN; maks. [redacted] mln PLN);
 - [redacted] mln PLN w 3. roku (min. [redacted] mln PLN; maks. [redacted] mln PLN).

Ograniczenia analizy

Dane wejściowe dla analizy wpływu na budżet określono na podstawie analizy ekonomicznej, tym samym jej ograniczenia wskazane we wcześniejszym rozdziale niniejszej rekomendacji mają również zastosowanie w tym przypadku.

Czynnikiem wpływającym na wiarygodność związaną z przedstawionymi wynikami jest ograniczenie związane z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym, charakter uwzględnionych źródeł informacji 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.

Należy mieć na uwadze, że dotychczas nie prowadzono badań przesiewowych w tym kierunku, wobec czego bardziej wiarygodne dane epidemiologiczne dotyczą wyłącznie populacji objawowej. Ewentualne wdrożenie na badań przesiewowych w kierunku mutacji SMN mogłoby się przełożyć na wzrost liczby diagnozowanych pacjentów bezobjawowych spełniających kryteria włączenia do przedmiotowego PL. Tym samym istnieje obawa, że z uwagi na rzeczywistą wielkość populacji z mutacją warunkującą rdzeniowy zanik mięśni obciążenie budżetu może być większe.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Przedstawiona analiza ekonomiczna wykazała, że proponowany instrument dzielenia ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej. Dlatego też zasadnym wydaje się pogłębienie instrumentu w celu zapewnienia opłacalności wnioskowanej terapii. W związku jednak z bardzo wysokimi kosztami jednostkowymi oraz niepewnością dotyczącą wielkości populacji docelowej (szczególnie w świetle ewentualnych przyszłych badań przesiewowych na dużą skalę wykrywających mutację w genie odpowiedzialnym za kodowanie białka SMN) zasadne byłoby rozważenie wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka opartego na mechanizmie cappingu, który zabezpieczyłby budżet płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem wydatków. Dodatkowo zasadne byłoby również wprowadzenie mechanizmu polegającego na finansowaniu przez wnioskodawcę kosztów leku u pacjentów, u których nie wystąpiła poprawa o przynajmniej 1 punkt w skalach CHOP INTEND, HINE oraz HFMSE w stosunku do wartości początkowych, potwierdzonych w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 4 miesiące.

Uwagi do zapisów programu lekowego

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. Warto dodać, że dla powyższej populacji nie odnaleziono doniesień naukowych wysokiej jakości, potwierdzających skuteczność oraz oceniających bezpieczeństwo stosowania nusinersenu.

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 nie przejawiać objawów SMA.

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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi

kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Zaproponowano 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.

Drugie proponowane 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. Oszacowano, że obniżenie cen wybranych produktów będzie wynosić średnio 35%.

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. ██████████ PLN w analizowanym 3-letnim 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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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

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

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne:

- 1 pozytywną z ograniczeniami:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2018, CADTH – rekomenduje finansowanie nusinersenu w leczeniu SMA 5q, pod warunkiem spełnienia kryteriów i warunków, wymienionych w dokumencie. Warunki jakie powinny zostać spełnione to między innymi: obniżenie ceny oraz zebranie dowodów na temat skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego stosowania nusinersenu w leczeniu SMA. Najważniejszymi kryteriami wymienionymi w rekomendacji są: czas trwania choroby nie dłuższy niż 26 tygodni z pierwszymi objawami klinicznymi po pierwszym tygodniu od momentu urodzenia i nie później niż w 7 miesiącu życia, udokumentowane badaniami genetycznymi dwie kopie genu SMN2 oraz potwierdzona genetycznie homozygotyczna delecja, homozygotyczna mutacja lub heterozygota złożona 5q SMA. Dodatkowo pacjent nie może wymagać dodatkowej wentylacji.
- 1 negatywną:
 - National Centre for Pharmacoeconomics 2017, NCPE – nie rekomenduje refundacji nusinersenu w leczeniu 5q SMA w cenie wnioskowanej. 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 €.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Spinraza jest finansowany w 14 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).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.11.2017 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.892.2017.17.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Spinraza (nusinersen), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiol. 5 ml w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 22/2018 z dnia 15 marca 2018 roku w sprawie oceny leku Spinraza (nusinersenum) kod EAN: 5713219500975, w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2018 z dnia 15 marca 2018 roku w sprawie oceny leku Spinraza (nusinersenum) kod EAN: 5713219500975, w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”
2. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.12.2017 z dnia 8 stycznia 2017 roku 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)”