



Agencija za kvalitetu i
akreditaciju u zdravstvu
i socijalnoj skrbi

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

Nusinersen (Spinraza) u liječenju bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA)

Hitno izvješće za Ministarstvo zdravstva

Srpanj 2017. godine



Naziv: Nusinersen (Spinraza) u liječenju bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA)

Vrsta dokumenta: Hitno izvješće za Ministarstvo zdravstva, 21. srpnja 2017.

Autori: Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

*E. mirjana.huic@aaz.hr

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i oblik ovog dokumenta.

Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

Planinska 13, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. aaz@aaz.hr

Sadržaj

Sažetak	4
I Uvod	8
II Hitno izvješće: Nusinersen (Spinraza) u liječenju bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA)	9
1. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija - Spinalna mišićna atrofija (SMA)	9
2. Opis zdravstvene tehnologije: nusinersen	11
3. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	14
3.1.1. Klinička učinkovitost	14
3.1.2. Sigurnost	20
3.2. Studije u tijeku i završene - Registar ClinicalTrials.gov i EU Clinical Trials Register	20
4. Klinički ishodi važni bolesnicima i njihovo iskustvo	22
5. Troškovi i ekonomske analize	26
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	26
5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza	28
5.3. Cijena lijeka i naknada troškova od strane nositelja zdravstvenog osiguranja	28
6. Legalni i etički aspekti	28
7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije	29
8. Zaključak i preporuke	29
9. Literatura	31

Sažetak

Spinalna mišićna atrofija (SMA) nasljedna je i najčešća autosomno recesivna bolest. Radi se o progresivnoj neuromuskularnoj bolesti koju uzrokuju mutacije na kromosomu 5q u genu SMN1. Bolest obilježava degeneracija donjeg alfa- motoneurona; incidencija je oko 1:6000 do 1:11000 živorođenih dok je prevalencija prenositelja (heterozigota) oko 1:40-50, najčešće u bijelaca. Kliničku manifestaciju bolesti obilježavaju hipotonija, hipo- ili arefleksija i mišićna slabost, uključujući interkostalne mišiće povezane s disanjem. U djece su najčešće spinalne mišićne atrofije koje zahvaćaju proksimalne skupine mišića. SMA je zapravo klinički spektar bolesti s težinom bolesti povezanom s manjim brojem kopija gena SMN2 i mlađom dobi pri pojavi simptoma. Klinički se razlikuje nekoliko tipova SMA: SMA 0, SMA I, II, III i IV. Najčešći su SMA I i SMA II tipovi bolesti.

SMA tip I najčešći je i najteži oblik bolesti (incidencija oko 58% SMA). Manifestira se u prvih 6 mjeseci života. Djeca nisu u mogućnosti samostalno sjediti, stajati niti hodati. Otežano (paradoksalno) disanje uzrokovano je paralizom interkostalnih mišića s pošteđenom dijafragmom; djeca najčešće umiru zbog respiratorne insuficijencije. Dob preživljavanja u prosjeku je do 2. godine života, ali napretkom suportivne njege te formiranjem standarda liječenja ona se produljuje i to u 32% do 2. godine života, u 18% do 4. godine te u 8% do 10. godine života. SMA tip II intermedijarni je oblik bolesti (incidencija oko 29%) koji se javlja nakon šestog mjeseca života. Djeca su u mogućnosti samostalno sjediti, dok samostalno stajanje i samostalni hod nisu mogući. Razvija se kifoskolioza, fini tremor, mogu biti prisutni i bulbarni simptomi kao i razvoj respiratorne insuficijencije.

Do odobrenja lijeka nusinersena na EU tržištu, nije postojala odobrena farmakoterapija koja bi utjecala na tijek bolesti, već samo simptomatska, potporna terapija. Respiratorne komplikacije bolesti glavni su uzrok morbiditeta i mortaliteta. Djeca najčešće umiru zbog respiratorne insuficijencije.

Nusinersen (Spinraza) prvi je lijek odobren za liječenje SMA; u zemljama EU lijek je odobren 30. svibnja 2017., centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka za sve članice Europske unije temeljem stručne ocjene Europske agencije za lijekove (EMA). Lijek je ocijenjen ubrzanim postupkom ocjene (maksimalno tijekom 150 dana za razliku od standardnog vremenskog razdoblja ocjene od 210 dana) (engl. Accelerated assessment). Navedeni postupak koristi se kod inovativnih lijekova od značajnog interesa sa strane javnog zdravstva poglavito s novom terapijskom vrijednošću odnosno lijekovima za liječenje bolesti za koje do sada nije postojalo učinkovito liječenje. Nusinersen je sintetički protusmjerni oligonukleotid (vrsta genetskog materijala) koji genu SMN2 omogućava proizvodnju proteina pune duljine, tako da protein može funkcionirati normalno. Na taj način zamijenjen je protein koji nedostaje, a to smanjuje gubitak živčanih stanica, može povećati snagu mišića te ublažava simptome bolesti. Budući je broj osoba oboljelih od spinalne mišićne atrofije nizak, ta se bolest smatra „rijetkom” te je lijek Spinraza dobio status „lijeka za liječenje rijetkih bolesti”, 2. travnja 2012.

Klinička učinkovitost i sigurnost nusinersena

Korišteni su slijedeći izvori informacija: objavljeno Europsko izvješće o ocjeni dokumentacije (engl. European Public Assessment Report, EPAR) za nusinersen, FDA dokumentacija, Micromedex Drugdex

Database, UpToDate kao i objavljene publikacije pronađene brzim pretraživanjem standardnih literaturnih baza podataka te web stranice HTA ustanova.

U glavnom završenom randomiziranom kontroliranom ispitivanju (ENDEAR), čiji rezultati još nisu publicirani u znanstvenom časopisu niti u javno dostupnom registru kliničkih ispitivanja, a u koje je bilo uključeno 121 dojenče (prosječne dobi od 7 mjeseci) sa SMA-om, pokazalo se da nusinersen učinkovito poboljšava pokretljivost u usporedbi s kontrolnom skupinom u kojoj je primijenjen placebo. Nakon jedne godine liječenja, u 51% dojenčadi liječene nusinersenom (njih 37, od ukupno 73) pokazao se statistički i klinički značajan napredak u postizanju kontrole glave, prevrtanja, sjedenja, puzanja, stajanja i hodanja, dok sličan napredak nije opažen ni u jednog dojenčeta koje je primalo placebo ($p < 0,0001$). Nadalje, većina dojenčadi liječena nusinersenom preživjela je dulje i potporu disanja trebala je kasnije nego ona na placebo (HR 0,53; 95% CI 0,32 – 0,89; $p = 0,0046$). Sve navedeno smatra se klinički značajnim jer pedijatrijski bolesnici sa SMA tip I navedene ključne točke motoričkog razvoja uopće ne mogu postići i umiru unutar prve dvije godine života bez intenzivne suportivne skrbi.

U drugom randomiziranom kontroliranom ispitivanju (CHERISH), učinkovitost nusinersena procjenjuje se u djece u koje je SMA manje teška i dijagnosticirana je kasnije (prosječna dob 3 godine). Međuanaliza je pokazala rezultate sukladne onima u dojenčadi u koje je bolest počela ranije.

Najčešće nuspojave nusinersena (koje se mogu pojaviti u više od 1 na 10 osoba) jesu glavobolja i bol u leđima, povezane s načinom primjene lijeka. Najčešći neželjeni događaji u kliničkim ispitivanjima bili su infekcije gornjeg i donjeg respiratornog sustava te opstipacija.

U EBM bazi podataka o lijekovima Micromedex Drugdex Database opisuju se slijedeće nuspojave: hiponatremija (1.8%); opstipacija (30%); trombocitopenija (11%); razvoj protutijela (4%); bol u leđima (41%); smanjen rast kostiju; skolioza (5%); glavobolja (50%); reakcija na lumbalnu punkciju (41%); infekcije uha (5%); glomerulonefritis; proteinurija (33%-60%); atelektaze (14%); infekcija donjeg respiratornog trakta (43%); plućna aspiracija (5%); kongestija respiratornog trakta (6%); infekcija gornjeg respiratornog trakta (39%).

Još nije poznata dugoročna klinička učinkovitost i sigurnost; rezultati kliničkih ispitivanja očekuju se 2023. godine.

Razlozi ubrzanog postupka odobrenja lijeka

U svojoj procjeni Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) EMA-e prepoznao je ozbiljnu narav ove bolesti i hitnu potrebu za učinkovitim liječenjem. Pokazalo se da se lijekom nusinersenom postižu klinički značajna poboljšanja u male djece s različitim stupnjevima težine bolesti. Iako lijek nije ispitan u bolesnika s najtežim i najblažim oblicima SMA-e, očekuje se da će koristiti koje pruža biti slične i u tih bolesnika. Smatra se da se nuspojave mogu kontrolirati, s tim da su najčešće nuspojave povezane s načinom primjene lijeka. Stoga je stav CHMP-a da koristi lijeka nadmašuju s njim povezane rizike te je preporučio davanje odobrenja za njegovu primjenu u EU-u.

Mjere potrebne za sigurnu i učinkovitu primjena lijeka

Potrebno je dovršiti klinička ispitivanja koja još traju, a kojima se ispituje dugoročna sigurnost i učinkovitost lijeka u bolesnika koji pokazuju simptome SMA-e (simptomatski bolesnici) i onih koji još ne pokazuju simptome (predisimptomatski). Preporuke i mjere opreza kojih se zdravstveni radnici i bolesnici trebaju pridržavati u cilju sigurne i učinkovite primjene lijeka nalaze se u sažetku opisa svojstava lijeka i u uputi o lijeku.

Liječenje lijekom nusinersenom smije započeti samo liječnik s iskustvom u liječenju spinalne mišićne atrofije. Odluku o liječenju treba temeljiti na individualiziranoj stručnoj procjeni očekivanih koristi od liječenja za svakog pojedinog bolesnika, uravnoteženih u odnosu na mogući rizik od liječenja nusinersenom.

Bolesnici s izrazitom hipotonijom i respiratornim zatajenjem pri rođenju (SMA tip 0), u kojih lijek nusinersen nije ispitan, možda neće imati klinički značajnu korist zbog teškog nedostatka proteina SMN.

Troškovi i ekonomske analize

Studije troškovne učinkovitosti nisu pronađene pretraživanjem znanstvenih baza podataka. Vezano uz troškove liječenja navedenim lijekom u EU, očekuje se cijena u prvoj godini liječenja oko 540,000 EUR, a nadalje 270,000 EUR (doza održavanja). Očekuju se različite cijene u zemljama EU, a trenutno još nije određena cijena lijeka niti u jednoj zemlji.

Status povrata troškova za liječenje nusinersenom u zemljama EU bit će definiran na nacionalnoj razini. Elektronskim putem (17. srpnja 2017.) Europska mreža - HTA Network zamoljena je za dostavom upita zemljama članicama o nusinersenu (vezanim uz HTA, cijenu lijeka i plaćanje troškova liječenja sa strane nositelja zdravstvenog osiguranja), odgovori će biti dostavljeni naknadno.

Prema podacima registra ClinicalTrials.gov nusinersen je trenutno dostupan i putem posebnog programa izvan kliničkih ispitivanja, tzv. **Expanded Access Program (EAP)**, kojim proizvođač lijeka (Biogen) snosi trošak liječenja navedenim lijekom u slijedećim zemljama EU: Austrija, Belgija, Danska, Finska, Francuska, Njemačka, Irska, Italija, Norveška, Poljska, Portugal, Slovenija, Španjolska, Švedska, Velika Britanija.

Ishodi važni bolesniku i njihovo iskustvo

Rezultati nedavno objavljenog velikog presječnog istraživanja ukazuju kako većina ispitanika sa SMA tip II i III smatra da stabilizacija njihovog trenutnog kliničkog stanja predstavlja značajan terapijski napredak.

Preporuke tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija i EBM

Preporuke tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija nisu dostupne jer procjene još nisu započete ili su u tijeku.

Baza podataka EBM UpToDate u lipnju 2017. donosi slijedeće preporuke: za većinu dojenčadi preporuča se liječenje nusinersenom (Grade 1B: jaka razina preporuke, koja se odnosi na većinu bolesnika, uz umjerenu kvalitetu dokaza). Za djecu u dobi 2-12 godina, a koja odgovaraju kriterijima u CHERISH kliničkom ispitivanju, preporuča se liječenje nusinersenom (Grade 2C: slaba razina preporuke, uz nisku kvalitetu dokaza).

U SAD-u određeni nositelji zdravstvenog osiguranja snose troškove liječenja bolesnika sa SMA tip I uz praćenje simptoma bolesti svakih 6 mjeseci, uz daljnje produženje terapije samo uz prisustvo poboljšanja simptoma bolesti i motoričkih ključnih točaka razvoja kao i nedostatka potrebe za invazivnom ventilacijom dok drugi nositelji zdravstvenog osiguranja snose troškove liječenja svih bolesnika, osim onih sa SMA tip IV, uz praćenje simptoma bolesti kako bi se utvrdio nedostatak potrebe za mehaničkom ventilacijom kao osnovnog kriterija za produljenjem terapije navedenim lijekom.

Legalni i etički aspekti

Svaka osoba u RH ima pravo na zdravstvenu zaštitu i na mogućnost ostvarenja najviše moguće razine zdravlja, a svaka osoba ima pravo na jednakost u cjelokupnom postupku ostvarivanja zdravstvene zaštite, te zdravstvenu uslugu standardizirane kvalitete i jednakog sadržaja. Obzirom da se većinom radi o teškoj, progresivnoj bolesti djece sa smrtnim ishodom, vrlo je važan etički aspekt budući nema drugih terapijskih mogućnosti, a nova terapija daje mogućnost poboljšavanja tijeka bolesti odnosno kvalitete života pacijenata. Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

I Uvod

Procjena zdravstvenih tehnologija jedna je od djelatnosti Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, propisana Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi (NN 124/11). Navedenim zakonom definirana je uloga Agencije u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“ Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravstvo na prijedlog Agencije.

Sukladno gore navedenom, djelatnosti na području procjene zdravstvenih tehnologija na nacionalnoj i međunarodnoj razini od listopada 2009. provodi Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije (Služba za HTA) Agencije.

Na zamolbu Ministarstva zdravstva od 17. srpnja 2017. izrađeno je hitno izvješće o lijeku nusinersenu (Spinraza) u liječenju bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA).

II Hitno izvješće: Nusinersen (Spinraza) u liječenju bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA)

1. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija - Spinalna mišićna atrofija (SMA)

Spinalna mišićna atrofija (SMA) nasljedna je i najčešća autosomno recesivna bolest. Radi se o progresivnoj neuromuskularnoj bolesti koju uzrokuju mutacije na kromosomu 5q u genu SMN1. Naime, bolesnicima sa SMA-om nedostaje protein koji se naziva „protein za preživljenje motoričkih neurona” (SMN), a neophodan je za preživljenje i normalnu funkciju motoričkih neurona (živčane stanice u kralježničnoj moždini koje upravljaju pokretima mišića). Rezultat toga je gubitak živčanih stanica u kralježničnoj moždini, što dovodi do slabosti mišića ramena, kukova, natkoljenica i gornjeg dijela leđa. Može postojati i slabost mišića koji sudjeluju u disanju i gutanju. Protein SMN sastavljen je od dva gena, SMN1 i SMN2. Bolesnicima sa SMA-om nedostaje gen SMN1, ali imaju gen SMN2 koji uglavnom proizvodi kratki SMN protein koji ne funkcionira onako dobro kao protein pune duljine. Taj drugi gen SMN2, smješten blizu SMN1, odgovoran je za malu količinu proizvedenih SMN proteina normalne veličine i funkcije.

Bolest obilježava degeneracija donjeg alfa- motoneurona; incidencija je oko 1:6000 do 1:11000 živorođenih dok je prevalencija prenositelja (heterozigota) oko 1:40-50, najčešće u bijelaca. Kliničku manifestaciju bolesti obilježavaju hipotonija, hipo- ili arefleksija i mišićna slabost, uključujući interkostalne mišiće povezane s disanjem. U djece su najčešće spinalne mišićne atrofije koje zahvaćaju proksimalne skupine mišića. SMA je zapravo klinički spektar bolesti s težinom bolesti povezanom s manjim brojem kopija gena SMN2 i mlađom dobi pri pojavi simptoma. Klinički se razlikuje nekoliko tipova SMA; SMA 0, SMA I, II, III i IV (Tablica 1.).

SMA tip I najčešći je i najteži oblik bolesti (incidencija oko 58% SMA). Manifestira se u prvih 6 mjeseci života, a simptomi su prisutni već unutar maternice i očituju se oskudnim pokretima fetusa. Otežano (paradoksalno) disanje uzrokovano je paralizom interkostalnih mišića s pošteđenom dijafragmom; djeca najčešće umiru zbog respiratorne insuficijencije. Dob preživljavanja u prosjeku je do 2. godine života, ali napretkom suportivne njege te formiranjem standarda liječenja ona se produljuje i to u 32% do 2. godine života, u 18% do 4. godine te u 8% do 10. godine života.

SMA tip II intermedijarni je oblik bolesti (incidencija oko 29%) koji se javlja kasnije, nakon šestog mjeseca života. Djeca su u mogućnosti samostalno sjediti, dok samostalno stajanje i samostalni hod nisu mogući. Razvija se kifoskolioza, fini tremor, mogu biti prisutni i bulbarni simptomi kao i razvoj respiratorne insuficijencije.

SMA tip III (incidencija oko 15%) klinički je heterogeniji oblik bolesti, očituje se kada dijete prohoda, obično nakon 18 mjeseci života. Moguće je doseći sve stupnjeve motoričkog razvoja s kasnijom progresijom i potrebom za invalidskim kolicima.

SMA tip IV karakterizira blago progresivni tijek.

Tablica 1. Klinička podjela spinalne mišićne atrofije (SMA)

Tip SMA/incidencija	Početak bolesti (dob)	Zahtjev za respiratornom potporom pri rođenju (da/ne)	Mogućnost sjedenja	Mogućnost stajanja	Mogućnost hodanja	Očekivano trajanje života	Broj kopija gena SMN2
0/vrlo rijetka	prenatalno	da	ne	ne	ne	<6 mjeseci	1
I (oko 58%)	<6 mjeseci	ne	ne	ne	ne	<2 godine	2
II (oko 29%)	6-18 mjeseci	ne	da	ne	ne	10-40 godina (70% živih u 25. g.)	3 (80%)
III (oko 13%)	>18 mjeseci	ne	da	da	uz pomoć (invalidska kolica)	odrasla dob (normalan životni vijek)	3-4 (80% ima 4 kopije)
IV (<5%)	>30 godina	ne	da	da	da	odrasla dob (normalan životni vijek)	>4

Liječenje

Do odobrenja lijeka nusinersena na EU tržištu, nije postojala odbrena farmakoterapija koja bi utjecala na tijek bolesti, već samo simptomatska, potporna terapija koja obuhvaća sve elemente sadržane u standardima liječenja: dijagnostika i zbrinjavanje novootkrivenih bolesnika, pulmološki pristup, gastroenterološki pristup (prehrana), liječenje ortopedskih problema, rehabilitacija i palijativna skrb.

Potreban je multidisciplinarni tim koji obuhvaća pedijatrijskog neurologa, liječnika primarne medicine, genetičara, pedijatrijskog pulmologa, gastroenterologa, ortopeda, fizijatra te socijalnog radnika, uz redovite kontrole i nadzor bolesnika.

Respiratorne komplikacije bolesti glavni su uzrok morbiditeta i mortaliteta. Neučinkoviti kašalj, hipoventilacija za vrijeme spavanja i ponavljajuće infekcije posljedice su poremećene funkcije dišnog sustava. Djeca najčešće umiru zbog respiratorne insuficijencije.

2. Opis zdravstvene tehnologije: nusinersen

Nusinersen (Spinraza), proizvođača Biogen

Spinraza™ je prvo odobrena u SAD-u sa strane regulatornog tijela FDA, 23. prosinca 2016., ubrzanim postupkom ocjene unutar tri mjeseca. Proizvođač Biogen zatražio je također odobrenje u Japanu, Kanadi, Australiji i Švicarskoj, postupak je u tijeku.

Nusinersen je prvi lijek odobren za liječenje SMA; u zemljama EU lijek je odobren 30. svibnja 2017., centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka za sve članice Europske unije temeljem stručne ocjene Europske agencije za lijekove (EMA). Lijek je ocijenjen ubrzanim postupkom ocjene (maksimalno tijekom 150 dana za razliku od standardnog vremenskog razdoblja ocjene od 210 dana) (engl. Accelerated assessment). Navedeni postupak koristi se kod inovativnih lijekova od značajnog interesa sa strane javnog zdravstva poglavito s novom terapijskom vrijednošću odnosno lijekovima za liječenje bolesti za koje do sada nije postojalo učinkovito liječenje.

Nusinersen je sintetički protusmjerni oligonukleotid (vrsta genetskog materijala) koji genu SMN2 omogućava proizvodnju proteina pune duljine, tako da protein može funkcionirati normalno. Na taj način zamijenjen je protein koji nedostaje, a to smanjuje gubitak živčanih stanica, može povećati snagu mišića te ublažava simptome bolesti. Budući je broj osoba oboljelih od spinalne mišićne atrofije nizak, ta se bolest smatra „rijetkom” te je lijek Spinraza dobio status „lijeka za liječenje rijetkih bolesti”, 2. travnja 2012.

Nusinersen se izdaje samo na recept, a liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju spinalne mišićne atrofije. Lijek je dostupan kao otopina za injekciju u bočicama od 12 mg. Primjenjuje se intratekalnom injekcijom (lumbalnom punkcijom), a daje je liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u izvođenju tog postupka. Prije nego što se lijek primijeni, bolesniku će možda trebati dati sredstvo za sedaciju (opuštanje).

Preporučena doza je 12 mg (jedna bočica), a liječenje treba započeti čim je bolesniku postavljena dijagnoza spinalne mišićne atrofije. Poslije prve doze, trebaju slijediti još 3 doze nakon 2, 4 i 9 tjedana, a potom jedna doza svaka 4 mjeseca. Terapiju je potrebno nastaviti sve dok bolesnik ima od nje koristi. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku. Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Sažetak podataka za nusinersen, prema Europskoj agenciji za lijekove (engl. European Medicines Agency - EMA), nalazi se u Tablici 2.

Tablica 2. Sažetak podataka za nusinersen; prema Europskoj agenciji za lijekove (engl. European Medicines Agency - EMA)

Nusinersen (Spinraza)	
Aktivna tvar	Nusinersen (protusmjerni oligonukleotid (engl. <i>antisense oligonucleotide</i> , ASO) koji povećava udio uključenih egzona 7 u transkripte glasničke ribonukleinske kiseline (mRNK) gena za preživljenje motoričkih neurona 2 (engl. <i>survival motor neuron 2</i> , SMN2) tako što se veže na intronsko mjesto prigušivanja prekrajanja (engl. <i>intronic splice silencing site</i> , ISS-N1) koje se nalazi na intronu 7 SMN2 predglasničke ribonukleinske kiseline (pre-mRNK). Svojim vezanjem, protusmjerni oligonukleotid istiskuje čimbenike prekrajanja, koji inače potiskuju prekrajanje. Istiskivanje ovih čimbenika dovodi do zadržavanja egzona 7 u genu SMN2 mRNA pa tako, kad se stvara SMN2 mRNA, može se translirati u funkcionalni

	protein SMN pune duljine.
ATK oznaka	Još nije dodijeljena.
Odobrena indikacija	Liječenje spinalne mišićne atrofije uzrokovane mutacijom na kromosomu 5q.
Kontraindikacije	Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.
Nuspojave	<p>Procjena sigurnosti lijeka Spinraza temeljila se na dva klinička ispitivanja faze 3 u dojenčadi (CS3B) i djece (CS4) sa SMA-om te na otvorenim ispitivanjima u koja su bila uključena predojebna dojenčad s genetičkom dijagnozom SMA te dojenčad i djeca sa SMA-om. Od 260 bolesnika koji su primali lijek Spinraza do maksimalno 4 godine, 154 bolesnika liječeno je najmanje godinu dana.</p> <p>Glavobolja, bol u leđima i povraćanje nuspojave koje su zabilježene vrlo često i često, a povezane su s primjenom lijeka putem lumbalne punkcije. Većina tih nuspojava zabilježena je unutar 72 sata nakon postupka. Incidencija i težina ovih događaja bile su sukladne događajima čiji se nastanak očekuje uz lumbalnu punkciju. U kliničkim ispitivanjima lijeka Spinraza nisu opažene nikakve ozbiljne komplikacije lumbalne punkcije, kao što su npr. ozbiljne infekcije. Neki štetni događaji često povezani s lumbalnom punkcijom (npr. glavobolja i bol u leđima), nisu mogli biti ocijenjeni u dojenačkoj populaciji izloženoj lijeku Spinraza zbog ograničenosti komunikacije primjerene toj dobnj skupini.</p> <p>Imunogenost: Imunogeni odgovor na nusinersen bio je utvrđen u 148 bolesnika čiji su uzorci plazme na početku i nakon početka liječenja provjereni na protutijela na lijek. Svakupno je incidencija protutijela na lijek bila niska; protutijela na lijek razvila su se tijekom liječenja u 7 (5%) bolesnika, s time da su u 2 bolesnika bila prolazna, u 2 su se smatrala trajnima, dok su u 3 bila nepotvrđena. Nije bilo vidljivog učinka razvoja protutijela na lijek na klinički odgovor, štetne događaje ili farmakokinetički profil nusinersena.</p> <p>*Micromedex Drugdex Database: hiponatremija (1.8%); opstipacija (30%); trombocitopenija (11%); razvoj protutijela (4%); bol u leđima (41%); smanjen rast kostiju; skolioza (5%); glavobolja (50%); reakcija na lumbalnu punkciju (41%); infekcije uha (5%); glomerulonefritis; proteinurija (33%-60%); atelektaze (14%); infekcija donjeg respiratornog trakta (43%); plućna aspiracija (5%); kongestija respiratornog trakta (6%); infekcija gornjeg respiratornog trakta (39%).</p>
Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>Postupak lumbalne punkcije: Postoji rizik od nuspojava povezanih s postupkom lumbalne punkcije (npr. glavobolja, bol u leđima, povraćanje). Potencijalne teškoće povezane s ovim putem primjene mogu se opaziti u vrlo mladih bolesnika i onih sa skoliozom. Prema odluci liječnika, može se razmotriti upotreba ultrazvuka ili druge slikovne tehnike kao pomoć pri intratekalnoj primjeni lijeka Spinraza.</p> <p>Trombocitopenija i poremećaji koagulacije: Poremećaji koagulacije i trombocitopenija, uključujući akutnu tešku trombocitopeniju, opaženi su nakon primjene drugih supkutano ili intravenski primijenjenih protusmjernih oligonukleotida. Ako je klinički indicirano, prije primjene lijeka Spinraza preporučuje se provesti laboratorijske testove trombocita i koagulacije.</p> <p>Bubrežna toksičnost: Bubrežna toksičnost opažena je nakon primjene drugih supkutano i intravenski primijenjenih protusmjernih oligonukleotida. Ako je klinički indicirano, preporučuje se određivanje proteina u mokraći (po mogućnosti iz uzorka prve jutarnje mokraće). Kod trajno povišene razine proteina u mokraći potrebno je razmotriti potrebu</p>

	za daljnjom procjenom.
Doziranje	Preporučeno doziranje je 12 mg (5 ml) po primjeni. Liječenje lijekom Spinraza potrebno je započeti što prije nakon postavljene dijagnoze, s 4 udarne doze 0., 14., 28. i 63. dana. Nakon toga potrebno je primjenjivati dozu održavanja jedanput svaka 4 mjeseca.
Način primjene	Spinraza se primjenjuje intratekalno putem lumbalne punkcije. Liječenje moraju provoditi zdravstveni radnici s iskustvom u izvođenju lumbalne punkcije. Spinraza se primjenjuje kao intratekalna bolus injekcija tijekom 1 do 3 minute pomoću igle za spinalnu anesteziju. Injekcija se ne smije dati u područjima kože na kojima postoje znakovi infekcije ili upale. Prije primjene lijeka Spinraza preporučuje se izvući volumen cerebrospinalnog likvora koji odgovara volumenu lijeka Spinraza koji će se ubrizgati. Možda će biti potrebna sedacija da bi se primijenila Spinraza, na što će ukazati kliničko stanje bolesnika. Može se razmotriti intratekalna primjena lijeka Spinraza vođena ultrazvukom (ili drugim slikovnim tehnikama), osobito u mlađih bolesnika i bolesnika sa skoliozom. Priprema i primjena lijeka Spinraza mora se izvoditi aseptičkom tehnikom.
Preporučana duljina trajanja liječenja	Nema dostupnih informacija o dugoročnoj djelotvornosti ovoga lijeka. Potrebu za nastavkom terapije potrebno je redovito provjeravati i razmatrati za pojedinog bolesnika, ovisno o njegovoj kliničkoj slici i odgovoru na terapiju.

Izvor: SmPC (EMA); *Micromedex Drugdex Database; Kratice: ATK= Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova; EMA=European Medicines Agency.

Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostavit će unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Da bi procijenio dugoročnu djelotvornost i sigurnost primjene nusinersena u simptomatskih bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom, nositelj odobrenja mora provesti otvoreni nastavak ispitivanja faze 3 (SHINE, NCT02594124, CS11) i podnijeti rezultate tog ispitivanja.	Podnošenje rezultata ispitivanja: Kolovoz 2023.
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Da bi procijenio dugoročnu djelotvornost i sigurnost primjene nusinersena u predsimptomatskih bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom, nositelj odobrenja treba provesti otvoreno ispitivanje faze 2 (NURTURE, NCT02386553, SM201) i podnijeti rezultate tog ispitivanja.	Podnošenje rezultata ispitivanja: Travanj 2023.

Zdravstvena tehnologija usporedbe

Placebo postupak (engl. Sham procedure), uz najbolju suportivnu terapiju

Budući ne postoje druga odobrena farmakoterapija za liječenje SMA, nije moguće provesti procjenu relativne kliničke učinkovitosti s aktivnim komparatorom (direktnu usporedbu) već samo s placebo, uz najbolju suportivnu terapiju koja obuhvaća sve elemente sadržane u standardima liječenja: dijagnostiku i zbrinjavanje novootkrivenih bolesnika, pulmološki pristup, gastroenterološki pristup (prehrana), liječenje ortopedskih problema, rehabilitaciju i palijativnu skrb, s ciljem poboljšanja kvalitete života.

3. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života

Korišteni su slijedeći izvori informacija: objavljeno europsko izvješće o ocjeni dokumentacije (engl. European Public Assessment Report, EPAR) za nusinersen, FDA dokumentacija, Micromedex Drugdex Database kao i objavljene publikacije pronađene brzim pretraživanjem standardnih literaturnih baza podataka te web stranice HTA ustanova.

3.1.1. Klinička učinkovitost

Simptomatski bolesnici

Početak u dojenačkoj dobi

Randomizirano kontrolirano ispitivanje ENDEAR (n=121), NCT021937074, CS3B

Ispitivanje CS3B (ENDEAR) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 3 kontrolirano placebo postupkom (engl. *sham procedure*), provedeno u 121 simptomatskog dojenčeta u dobi od \leq 7 mjeseci s postavljenom dijagnozom SMA (početak simptoma prije dobi od 6 mjeseci s ciljem procjene učinak lijeka nusinersena na motoričku funkciju i preživljenje. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala lijek nusinersen (prema odobrenom režimu doziranja) i skupinu u kojoj je proveden placebo postupak, a liječenje je trajalo u rasponu od 6 do 442 dana. Medijan dobi u kojoj su počeli klinički znakovi i simptomi SMA bio je 6,5 tjedana u bolesnika liječenih nusinersenom i 8 tjedana u kontrolnoj skupini bolesnika u kojih je proveden placebo postupak, s time da je 99% bolesnika imalo 2 kopije SMN2 gena te se smatralo da će najvjerojatnije razviti tip I SMA. Medijan dobi u kojoj su bolesnici primili prvu dozu iznosio je 164,5 dana u liječenih bolesnika i 205 dana u kontrolnoj skupini bolesnika u kojih je proveden placebo postupak. Početne značajke bolesti u bolesnika liječenih nusinersenom i kontrolnoj skupini bile su uglavnom slične, osim što su bolesnici liječeni nusinersenom u usporedbi s kontrolnom skupinom na početku imali viši postotak paradoksalnog disanja (89% naspram 66%), pneumonije ili respiratornih simptoma (35% naspram 22%), poteškoća s gutanjem ili hranjenjem (51% naspram 29%) i potrebe za respiratornom potporom (26% naspram 15%).

U završnoj analizi, definiciju odgovora na liječenje s obzirom na postignute ključne točke motoričkog razvoja zadovoljio je statistički značajno veći postotak bolesnika u skupini liječenoj nusinersenom (51%) nego u kontrolnoj skupini u kojoj je proveden placebo postupak (0%) ($p < 0,0001$). 16 bolesnika (22%) postiglo je potpunu kontrolu držanja glave, 6 (8%) postiglo je samostalno sjedenje, a 1 (1%)

postigao je stajanje uz pomoć (što se smatra značajnom kliničkom važnošću jer pedijatrijski bolesnici sa SMA tip I navedeno uopće ne mogu postići i umiru unutar prve dvije godine života bez intenzivne suportivne skrbi); niti jedan bolesnik u kontrolnoj skupini nije postigao niti jednu ključnu točku motoričkog razvoja. Rizik smrti ili trajne mehaničke ventilacije bio je manji za 47% u skupini liječenih nusinersenom. Nažalost, 49% bolesnika liječenih nusinersenom nije pokazalo klinički odgovor vezan uz ključne točke motoričkog razvoja.

Kao mjera primarnog ishoda ocjenjivalo se vrijeme do smrti ili trajne ventilacije (≥ 16 sati ventilacije na dan neprekidno tijekom > 21 dana u odsutnosti akutnog reverzibilnog događaja ili traheostomije).

Opaženi su statistički značajni učinci na preživljenje bez pojave događaja (broj bolesnika koji su umrli ili im je uvedena trajna ventilacija) /31 (39%) : 28 (68%), HR 0,53 (95%CI 0,32-0,89), $p=0,0046$; ukupno preživljenje (broj umrlih bolesnika) /13 (16%) : 16 (39%), HR 0,37 (0,18-0,77), $p=0,0041$; udio bolesnika koji su zadovoljili definiciju odgovora na liječenje s obzirom na postignute ključne točke motoričkog razvoja /37 (51%) : 0 (0%), $p<0,0001$ / i postotak bolesnika s poboljšanjem za najmanje 4 boda od početne vrijednosti rezultata Testa za neuromuskularnu bolest u dojenčeta Dječje bolnice u Philadelphiji (engl. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, CHOP INTEND) u bolesnika u skupini koja je primala nusinersen ($p<0,0001$) u usporedbi s onima u kontrolnoj skupini u kojih je proveden placebo postupak (Tablica 3.).

U podskupini za ocjenu djelotvornosti (nusinersen $n=73$; kontrola $n=41$), 18 bolesnika (25%) u skupini koja je primala nusinersen i 12 bolesnika (32%) u kontrolnoj skupini zahtijevalo je trajnu ventilaciju. Od tih bolesnika, 6 (33%) u skupini koja je primala nusinersen i 0 (0%) u kontrolnoj skupini zadovoljilo je kriterije odgovora na liječenje s obzirom na postignute ključne točke motoričkog razvoja definirane planom ispitivanja. Od 110 bolesnika u podskupini za ocjenu djelotvornosti, 29 je umrlo /13 (18%) u skupini koja je primala nusinersen i 16 (43%) u kontrolnoj skupini/, dok su se 3 bolesnika povukla iz ispitivanja zbog drugog razloga osim smrti /2 (3%) u skupini koja je primala nusinersen i 1 (3%) u kontrolnoj skupini/.

Tablica 3. Mjere primarnog i sekundarnog ishoda u završnoj analizi – ispitivanje ENDEAR (CS3B)

Parametar djelotvornosti	Bolesnici liječeni lijekom Spinraza	Kontrolni bolesnici u kojih je proveden placebo postupak
Preživljenje		
Preživljenje bez događaja²		
Broj bolesnika koji su umrli ili im je uvedena trajna ventilacija	31 (39%)	28 (68%)
Omjer rizika OR (95% CI), p-vrijednost	0,53 (0,32 – 0,89), $p=0,0046$	
Ukupno preživljenje²	13 (16%)	16 (39%)
Broj umrlih bolesnika		

Omjer rizika OR (95% CI), p-vrijednost	0,37 (0,18 – 0,77), P=0,0041	
Motorička funkcija		
Ključne točke motoričkog razvoja³		
Udio koji je zadovoljio unaprijed definirane kriterije odgovora na liječenje s obzirom na ključne točke motoričkog razvoja (HINE dio 2) ^{4,5}	37 (51%) ¹ p<0,0001	0 (0%)
udio 183. dana	41%	5%
udio 302. dana	45%	0%
udio 394. dana	54%	0%
Udio s poboljšanjem ukupnog rezultata ocjene ključnih točki motoričkog razvoja	49 (67%)	5 (14%)
Udio s pogoršanjem ukupnog rezultata ocjene ključnih točki motoričkog razvoja	1 (1%)	8 (22%)
CHOP INTEND³		
Udio koji je postigao poboljšanje za 4 boda	52 (71%), p<0,0001	1 (3%)
Udio koji je postigao pogoršanje za 4 boda	2 (3%)	17 (46%)
Udio s bilo kakvim poboljšanjem	53 (73%)	1 (3%)
Udio s bilo kakvim pogoršanjem	5 (7%)	18 (49%)
<p>¹Ispitivanje CS3B bilo je zaustavljeno nakon pozitivne statističke analize mjere primarnog ishoda u interim analizi (statistički značajno veći postotak bolesnika zadovoljio je definiciju odgovora na liječenje s obzirom na postignute ključne točke motoričkog razvoja u skupini koja je primala nusinersen (41%) nego u kontrolnoj skupini u kojoj je proveden placebo postupak (0%), p<0,0001).</p> <p>²U završnoj analizi, preživljenje bez događaja i ukupno preživljenje procijenjeni su u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. <i>Intent to Treat population</i>) (ITT nusinersen n=80; kontrola n=41).</p> <p>³U završnoj analizi, analize rezultata testa CHOP INTEND i ocjene ključnih točki motoričkog razvoja provedene su na podskupini za ocjenu djelotvornosti (nusinersen n=73; kontrola n=37).</p> <p>⁴Ocijenjeno prilikom posljednjeg pregleda bolesnika u ispitivanju na 183. dan, 302. dan ili 394. dan.</p> <p>⁵Prema 2. dijelu Neurološkog pregleda dojenčeta prema istraživačkoj skupini iz Hammersmitha (engl. Hammersmith Infant Neurological Examination, HINE): za ovu primarnu analizu, odgovor na liječenje bio je definiran kao povećanje za ≥2 boda [ili maksimalni broj bodova] u sposobnosti udaranja nožicama, ili povećanje za ≥1 bod za ključne točke motoričkog razvoja u pogledu kontrole glave, prevrtanja, sjedenja, puzanja, stajanja ili hodanja, i poboljšanje u više kategorija ključnih točki motoričkog razvoja nego pogoršanje.</p>		

Otvoreno ispitivanje faze 2 (n=20), NCT01839656, CS3A (Finkel i sur. Lancet, 2017.)

Gore navedene rezultate potkrijepilo je otvoreno ispitivanje faze 2 u simptomatskih bolesnika kojima je dijagnosticirana SMA (CS3A) (n=20). Medijan dobi u kojoj su počeli klinički znakovi i simptomi iznosio je 56 dana i bolesnici su imali ili 2 kopije gena SMN2 (n=17) ili 3 kopije gena SMN2 (n=2) (broj kopija gena SMN2 nije bio poznat za 1 bolesnika). Smatralo se da će bolesnici u ovom ispitivanju najvjerojatnije razviti tip I SMA. Medijan dobi u kojoj su primili prvu dozu iznosio je 162 dana. U vrijeme planirane interim analize, medijan vremena koje su bolesnici proveli u ispitivanju iznosio je 670 dana. Mjera primarnog ishoda bila je udio bolesnika s poboljšanjem u jednoj ili više kategorija ključnih točki motoričkog razvoja (prema 2. dijelu pregleda HINE: povećanje za ≥ 2 boda [ili maksimalni broj bodova] u sposobnosti udaranja nožicama ili voljnog hvata ili povećanje za ≥ 1 boda za ključne točke motoričkog razvoja u pogledu kontrole glave, prevrtanja, sjedenja, puzanja, stajanja ili hodanja). U to vrijeme, 13 od 20 bolesnika (65%) postiglo je primarni ishod uz održano poboljšanje srednje vrijednosti postignutog motoričkog razvoja tijekom vremena. Bilo je opaženo održano poboljšanje srednje vrijednosti rezultata testa CHOP INTEND od početka do 694. dana (srednja vrijednost promjene: 16,90). Sveukupno je 11 od 20 bolesnika (55%) postiglo ishod povećanja ukupnog rezultata testa CHOP INTEND za ≥ 4 boda na njihovom posljednjem pregledu u ispitivanju prije datuma prestanka prikupljanja podataka.

Kasniji početak bolesti

Randomizirano kontrolirano ispitivanje CHERISH (n=126), NCT02292537, CS4 Ispitivanje CS4 bilo je zaustavljeno nakon pozitivne statističke analize mjere primarnog ishoda. Ispitivanje CS4 (CHERISH) je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 3 kontrolirano placebo postupkom (engl. sham procedure) koje je provedeno u 126 simptomatskih bolesnika s kasnijim početkom SMA (početak simptoma nakon dobi od 6 mjeseci). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala nusinersen (3 udarne doze i doze održavanja svakih 6 mjeseci) ili skupinu u kojoj je proveden placebo postupak, a liječenje je trajalo u rasponu od 170 do 470 dana. Medijan dobi na probiru iznosio je tri godine, a medijan dobi u kojoj su počeli klinički znakovi i simptomi SMA iznosio je 11 mjeseci. Većina bolesnika (88%) ima 3 kopije gena SMN2 (8% ima 2 kopije, 2% ima 4 kopije, a u 2% broj kopija nije poznat). Smatralo se da će bolesnici u ovom ispitivanju najvjerojatnije razviti tip II ili tip III SMA. Početne značajke bolesti uglavnom su bile slične, osim nesrazmjera u udjelu bolesnika koji su ikad mogli stajati bez pridržavanja (13% bolesnika u skupini koja je primala nusinersen i 29% u kontrolnoj skupini) ili hodati uz pridržavanje (24% bolesnika u skupini koja je primala nusinersen i 33% u kontrolnoj skupini u kojoj je proveden placebo postupak).

Interim analiza bila je provedena kad su svi bolesnici završili procjenu nakon 6 mjeseci, a najmanje 39 bolesnika procjenu nakon 15 mjeseci. Mjera primarnog ishoda ocijenjena u vrijeme interim analize bila je promjena od početka do 15. mjeseca u rezultatu proširene ocjenske ljestvice funkcionalno-motoričkih sposobnosti istraživačke skupine iz Hammersmitha (engl. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE). Primarna je analiza provedena na populaciji predviđenoj za liječenje (nusinersen: n=84; kontrolna skupina: n=42), a HFMSE podaci prikupljeni nakon početka ispitivanja za bolesnike koji nisu obavili pregled u 15. mjesecu bili su pripisani postupkom višestruke imputacije. U bolesnika liječenih nusinersenom bilo je opaženo statistički značajno poboljšanje od početnog HFMSE rezultata u usporedbi s kontrolnom skupinom ($p=0,000002$). Analiza podskupine bolesnika u

populaciji predviđenoj za liječenje koji su imali zabilježene vrijednosti u 15. mjesecu pokazala je sukladne, statistički značajne rezultate. Deskriptivni rezultati procjene dodatnih funkcionalnih mjera uključujući revidirani test motoričke funkcije gornjih udova (engl. upper limb module test) i postignute ključne točke motoričkog razvoja prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) prikazani su u Tablici 4. Raniji početak liječenja nakon pojave simptoma doveo je do ranijeg i većeg poboljšanja motoričkih funkcija nego u onih s kasnijim početkom liječenja; međutim, obje su skupine imale korist od liječenja u usporedbi s kontrolnim placebo postupkom.

Tablica 4. Mjere primarnog i sekundarnog ishoda u interim analizi – ispitivanje CHERISH (CS4)¹

	Bolesnici liječeni lijekom Spinraza	Kontrolni bolesnici u kojih je proveden placebo postupak
HF MSE rezultat Promjena od početne vrijednosti ukupnog HF MSE rezultata u 15. mjesecu ^{1,2} Udio bolesnika s poboljšanjem za najmanje 3 boda od početne vrijednosti ^{1,3}	4,0 (95% CI: 2,9 - 5,1) p=0,0000002 57,3%	-1,9 (95% CI: -3,8 - 0,0) 20,5%
RULM⁵ Srednja vrijednost promjene ukupnog RULM rezultata od početne vrijednosti do 15. mjeseca ^{1,2,3}	3,7	0,3
SZO ključne točke motoričkog razvoja Udio bolesnika koji su postigli bilo koju novu ključnu točku motoričkog razvoja u 15. mjesecu ^{3,4}	17,1	10,5

¹Ispitivanje CS4 bilo je zaustavljeno nakon pozitivne statističke analize mjere primarnog ishoda.

²Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata.

³Nije statistički ispitano u interim analizi.

⁴Postignute ključne točke motoričkog razvoja prema SZO-u bile su ocijenjene u podskupini ispitanika za interim analizu djelotvornosti (Spinraza n=35; kontrola placebo postupkom n=19); kad su podaci nedostajali, analize su provedene na temelju imputiranih podataka.

⁵RULM je skraćeni naziv za revidirani test motoričke funkcije gornjih udova, prema engl. Revised Upper Limb Module.

Otvorena ispitivanja (ispitivanje CS2-NCT01703988, n=34 i ispitivanje CS12-NCT02052791, n=47)

Gore navedene rezultate potkrijepila su 2 otvorena ispitivanja (ispitivanje CS2 i ispitivanje CS12). Analiza je uključila 28 bolesnika koji su primili prvu dozu u ispitivanju CS2, a zatim su bili prebačeni u nastavak ispitivanja, tj. ispitivanje CS12. Ispitivanja su uključila bolesnike koji su bili u dobi između 2 i 15 godina kad su primili prvu dozu. Od 28 bolesnika, 3 su bila u dobi od najmanje 18 godina prilikom posljednjeg pregleda tijekom ispitivanja. Od 28 bolesnika, 1 je imao 2 kopije gena SMN2, njih 21 imalo je 3 kopije, a 6 ih je imalo 4 kopije. Bolesnici su bili procjenjivani tijekom trogodišnjeg razdoblja liječenja. U bolesnika s tipom II SMA bilo je opaženo održano poboljšanje, sa srednjom vrijednošću poboljšanja od početnog HFSME rezultata od 12,3 (SD 5,46; n=6), sa srednjom vrijednošću ukupnog rezultata od 35,3 (SD 12,58) nakon 1050 dana liječenja i bez opaženog platoa. U bolesnika s tipom III SMA pokazala se srednja vrijednost poboljšanja od početnog HFSME rezultata od 1,6 (SD 3,91; n=7), uz srednju vrijednost ukupnog rezultata od 53,0 (SD 9,22) nakon 1050 dana. Šestominutni test hodanja (engl. 6-Minute Walk Test, 6MWT) proveden je samo u bolesnika koji su mogli hodati. U tih je bolesnika srednja vrijednost opaženog poboljšanja iznosila 96,7 metara (SD 42,36; n=6), uz srednju vrijednost prevaljenog puta u šestominutnom testu hodanja od 278,2 metara (SD 157,58) nakon 1050 dana. Dva bolesnika koja prije nisu mogla samostalno hodati (tip III) počela su samostalno hodati i jedan je bolesnik koji prije nije mogao hodati (tip II) počeo samostalno hodati.

Predsimptomatska dojenčad

Otvoreno ispitivanje NURTURE (n=25), NCT02386553, SM201

Ispitivanje CS5 (NURTURE) otvoreno je ispitivanje u predsimptomatske dojenčadi s genetičkom dijagnozom SMA, koja je bila uključena u ispitivanje u dobi od 6 tjedana ili manje. Smatralo se da će bolesnici u ovom ispitivanju najvjerojatnije razviti tip I ili tip II SMA. Medijan dobi kad su primili prvu dozu iznosio je 19 dana.

U interim analizi, 18 od 20 bolesnika obavilo je pregled 64. dana, čime se dobila podskupina za ocjenu djelotvornosti (2 kopije gena SMN2, n=13; 3 kopije gena SMN2, n=5). Medijan vremena provedenog u ispitivanju iznosio je 317,5 dana. Mjera primarnog ishoda ocijenjena u vrijeme interim analize bilo je vrijeme do smrti ili respiratorne intervencije (definirane kao invazivna ili neinvazivna ventilacija u trajanju ≥ 6 sati na dan neprekidno tijekom ≥ 7 uzastopnih dana ili traheostomija). U vrijeme planirane interim analize, ni u jednog bolesnika nije nastupio primarni ishod smrti ili respiratorne intervencije.

Bolesnici su postigli ključne točke razvoja koje se nisu očekivale za tip I ili tip II SMA i više su odgovarale normalnom razvoju. U usporedbi s početnim stanjem, pregled HINE pokazao je da su poboljšanja ključnih točki motoričkog razvoja postignuta u 16 bolesnika (89%) u podskupini za ocjenu djelotvornosti u vrijeme interim analize. Dvanaest bolesnika samostalno je sjedilo, 9 je stajalo uz pridržavanje ili bez pridržavanja, a 6 je hodalo uz pridržavanje ili bez pridržavanja. Šesnaest bolesnika (89%) pokazalo je poboljšanje za ≥ 4 boda u ukupnom rezultatu testa CHOP INTEND, a među njima je njih 7 postiglo maksimalni ukupni rezultat testa CHOP INTEND od 64 boda. Jedan je bolesnik (6%) imao smanjenje ukupnog rezultata testa CHOP INTEND za ≥ 4 boda. Udio bolesnika koji su razvili klinički manifestnu SMA ocijenjen je među bolesnicima koji su u vrijeme interim analize imali

obavljen pregled 365. dana (n=9). Kriteriji definirani u planu ispitivanja za klinički manifestnu SMA uključivali su tjelesnu težinu prilagođenu za dob ispod pete percentile prema SZO-u, sniženje za 2 ili više glavnih percentila krivulje rasta težine, postavljanje perkutane endoskopske gastrostome i/ili nemogućnost postizanja očekivanih ključnih točki motoričkog razvoja primjerenih dobi prema SZO-u (samostalno sjedenje, stajanje uz pomoć i puzanje četveronoške). Pet bolesnika (56%) dobivalo je na tjelesnoj težini i postizalo ključne točke motoričkog razvoja prema SZO-u sukladne normalnom razvoju. Iako je 4 bolesnika (44%) (svaki s 2 kopije gena SMN2) zadovoljilo kriterije definirane u planu ispitivanja, ti su bolesnici dobivali na tjelesnoj težini i postizali točke razvoja prema SZO-u, uključujući samostalno sjedenje, što nije sukladno tipu I SMA.

3.1.2. Sigurnost

Najčešći neželjeni događaji u gore navedenim kliničkim ispitivanjima bili su infekcije gornjeg i donjeg respiratornog sustava te opstipacija.

Još nije poznata dugoročna klinička učinkovitost i sigurnost; rezultati kliničkih ispitivanja očekuju se 2023. godine.

3.2. Studije u tijeku i završene - Registar ClinicalTrials.gov i EU Clinical Trials Register

Kliničke studije u tijeku – podatci na dan 20. srpnja 2017.

NCT ID	Naziv istraživanja	Sponzor	Broj ispitanika	Početak	Planirani završetak
Unutar kliničkog ispitivanja					
NCT02594124 EudraCT 2015-001870-16 CS11 SHINE otvoreni nastavak ispitivanja CS3B, CS4 i CS12	An Open-Label Extension Study for Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443	Biogen	289	Studeni 2015.	Kolovoz 2022.
NCT02462759 EudraCT 2014-003657-33 SM202 EMBRACE – RCT faze 2 i	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Sham-procedure Controlled Study to Assess the Safety and Tolerability and Explore the Efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) Administered Intrathecally in Subjects With Spinal Muscular Atrophy Who Are Not Eligible to Participate in the Clinical Studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4	Biogen	21	Kolovoz 2015.	Travanj 2019.

otvoreni nastavak ispitivanja					
NCT02386553 EudraCT 2014-002098-12 SM201 NURTURE Otvoreno ispitivanje faze 2, single-arm	An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy	Biogen	25	Svibanj 2015.	Siječanj 2022.
Izvan kliničkog ispitivanja					
Expanded Access Program (EAP) NCT02865109 SM 910	Expanded Access Program (EAP) to Provide Nusinersen to Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) U zemljama: Australia, Austria, Belgium, Canada, Denmark, Finland, France, Germany, Ireland, Israel, Italy, Norway, Poland, Portugal, Slovenia, Spain, Sweden, Turkey, United Kingdom Availability of nusinersen at an existing clinical trial site will depend on territory eligibility. Program opening date will depend on regulatory requirements and center-specific factors. Participating sites will be added as they apply for the EAP. A doctor must decide whether the potential benefit outweighs the risk of receiving an investigational therapy based on the individual patient's medical history and program eligibility criteria. The Expanded Access Program in the United States is now closed to new patient enrollment as nusinersen has received FDA approval.	Biogen	N.A	u tijeku	u tijeku

Kliničke studije završene – podatci na dan 20. srpnja 2017.

NCT ID, dizajn studije	Naziv istraživanja	Sponzor	Broj ispitanika	Početak	Rezultati objavljeni u časopisu i/ili registru kliničkih istraživanja
NCT01494701 CS1, faza 1, otvoreno nerandomizirano ispitivanje	An Open-label, Escalating Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-range Finding of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy	Biogen	28	Studeni 2011.	Chiriboga i sur., Neurology 2016.
NCT01703988 EudraCT 2017-	An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS	Biogen	34	Listopad 2012.	Rezultati u registru ClinicalTrials.gov

000327-27 CS2, faza 1/2, otvoreno nerandomizirano ispitivanje	396443 Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy				
NCT01780246 CS10, faza 1, otvoreno nerandomizirano ispitivanje	An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS1	Biogen	18	Siječanj 2013.	Ne
NCT02052791 CS12, faza 1, otvoreno nerandomizirano ispitivanje	An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in 396443-CS2 or 396443-CS10	Biogen	47	Siječanj 2014.	Ne
NCT01839656 EudraCT 2017-000621-12 CS3A, faza2, otvoreno nerandomizirano ispitivanje	A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy	Biogen	20	Svibanj 2013.	*Finkel i sur., Lancet 2016.
NCT02193074 CS3B ENDEAR - RCT faze 3	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy	Biogen	122	Srpanj 2014.	Ne, samo u EPAR-u
NCT02292537 CS4 CHERISH – RCT faze 3	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy	Biogen	126	Studeni 2014.	Ne, samo u EPAR-u

* Studija pokazuje povoljnu sigurnost i podnošljivost, farmakokinetiku, farmakodinamiku i obećavajući klinički odgovor intratekralno primjenjenog nusinersena. Rezultati su korišteni u dizajnu velike, randomizirane, placebo kontrolirane studije faze 3 nusinersena u spinalnoj mišićnoj atrofiji dojenčadi. Šire gledano, mehanički učinak nusinersena na mRNA i razinu proteina u sudionika studije daje dokaz principa za primjenu protustrujnog lijeka u liječenju neuroloških poremećaja. Konačno, rezultati ovog istraživanja pokazuju da liječenja koja povećavaju SMN protein mogu pružiti kliničku korist kod pacijenata sa spinalnom mišićnom atrofijom.

4. Klinički ishodi važni bolesnicima i njihovo iskustvo (Rouault i sur., 2017.)

Provedeno je presječno kliničko istraživanje putem upitnika s ciljem dobivanja uvida u trenutačno kliničko stanje europskih bolesnika s tipom II i tipom III SMA, utjecaja bolesti na njihovu kvalitetu života i njihova očekivanja u vezi s kliničkim razvojem, u srpnju 2015.

Prikupljena su 822 valjana odgovora, a većina ispitanika smatra da stabilizacija njihovog trenutnog kliničkog stanja predstavlja terapijski napredak. Za pravilnu skrb potreban je multidisciplinarni tim s iskustvom u skrbi za takve pacijente. Teret bolesti je specifičan prema tipu SMA, stoga teški zahtijevaju intenzivnije liječenje. Važno je razumjeti očekivani prirodni tijek SMA kako bi se bolesnici stratificirali prema riziku, pratiti funkcije s odgovarajućim mjerama, utvrditi odgovarajuće mogućnosti liječenja i pružiti pravovremenu intervenciju. Proaktivna skrb i postupak donošenja odluka o liječenju od strane profesionalnog tima za njegu i obitelj od najveće su važnosti. Navedeno uključuje edukaciju zdravstvenih djelatnika i roditelja o tijeku i komplikacijama bolesti (npr. rizik od aspiracije, zbrinjavanje sekrecije, preventivne mjere kao što su rutinska imunizacija protiv gripe, pneumokoka i respiratornog sincicijskog virusa).

Materijali i metode

Upitnik je pripremila skupina kliničara, istraživača, njegovatelja i pacijenata sa SMA. Sastoji se od devet pitanja zatvorenog i dva pitanja otvorenog tipa. Prpratno pismo objašnjava svrhu istraživanja i sam upitnik, a preveden je od članica SMA Europe Consortium s engleskog na osam europskih nacionalnih jezika.

Od svaka članice konzorcija bilo je zatraženo da pozove svoje SMA pacijente s tipovima II i III za sudjelovanjem u istraživanju. Zajedno s popratnim pismom na osobni mail pacijentima i njegovateljima bio je poslan pristupni link (poveznica) na upitnik. Upitnik nije bio objavljen na mreži kako bi se osiguralo sudjelovanje samo ciljane populacije. Odgovori na upitnik prikupljeni su MODALISA softverom (Kynos, Pariz, Francuska), pod okriljem organizacije pacijenat AFM-Telethon. Svaki je jezik imao zasebnu pristupnu vezu. Ovo je istraživanje bilo potpuno anonimno.

Istraživanje je podijeljeno na 4 dijela. Prvi dio pružio je opći prikaz populacije koja je odgovarala na upitnik i osigurao da će biti uključeni samo oni ispitanici koji pripadaju tipu II ili tipu III SMA populacije. Drugi je dio upitnika bio dizajniran sa svrhom odražavanja utjecaja bolesti na svakodnevni život tih bolesnika. Treći set pitanja procijenio je očekivanja ispitanika od terapije. Završni dio sastojao se od dva otvorena pitanja. Prvo istraživanje je pokrenuto je 22. srpnja 2015. Rok za odgovore bio je 12 dana. U analizi su razmatrana 822 europska odgovora. S obzirom na velik broj odgovora, bilo ih je moguće stratificirati i analizirati u odnosu na obilježja ispitanika (pacijent ili skrbnik), dob pacijenta ili regionalno podrijetlo. Ovisno o standardima liječenja SMA, utemeljene su dvije geografske regije: Zapadna Europa (uključuje Austriju, Belgiju, Finsku, Francusku, Njemačku, Irsku, Italiju, Španjolsku, Švedsku, Švicarsku i Veliku Britaniju) i Istočna Europa (s Bjelorusijom, Moldavijom, Poljskom, Rusijom i Ukrajinom). Kako bi se udovoljilo statističkim ograničenjima, a WHO 3-dobna klasifikacija nije bila dovoljno osjetljiva, unakrsne analize su se temeljile na 4 podskupine dobi koje bolje obuhvaćaju kontekst SMA tipa II i tipa III. Rezultati prikazani u nastavku sažimaju odgovore SMA populacije pacijenata koja je popunila upitnik. Analiza je provedena korištenjem deskriptivne statistike, a u nekim slučajevima, usporedna statistika korištenjem chi-square testa uz $p < 0,05$. Statističke analize su bile provedene pomoću SAS verzija 9.4 softvera.

Rezultati

Većina ispitanika u ovom istraživanju bili su ili bolesnici ili roditelji. Kao što je očekivano, jer se upitnik nije širio putem Interneta, geografsko podrijetlo ispitanika bilo je izravno povezano sa zemljama uključenim u SMA-Europe. Stoga se manjkavost odnosi na samu proceduru širenja i ne

odražava odgovarajuću incidenciju SMA u tim zemljama ili diljem Europe. Valjanima se smatralo 822 ispunjena upitnika. U stupcu „skrbnik“, najveći je udio druge osobe (roditelj ili drugi, ne-roditelj) koja je odgovarala u ime pacijenta bio vidljiv kod najmlađih (dob 0-9 godina). Isti raspored distribucije zabilježen je između Zapadne i Istočne Europe što upućuje na to da u tom pogledu nema regionalne razlike. Na anketu je samostalno odgovorilo ukupno 436 pacijenata. Dob se kretala od 8 do 73 godina. Samo je jedno dijete u dobi od 9 godina ili manje samostalno odgovorilo na upitnik. 383 skrbnika (otac, majka ili druga osoba) odgovorilo je na upitnik u ime pacijenta. Dobna skupina pacijenata u ovoj skupini bila je od dojenčadi do 47 godina. 13 je odgovora dobiveno od treće strane (drugi, ne-roditelji). Dob pacijenata u ovom konkretnom slučaju kretala se od 2 do 65 godina.

Prosječna starost istočnoeuropskih pacijenata koji su sami odgovorili na upitnik (30,5 godina) bila je niža u odnosu na zapadnoeuropske (38,9 godina). To je vjerojatno je zbog činjenice da veći udio ispitanika u Istočnoj Europa bio u dobi 39 godina ili manje (93,2% u odnosu na 73% u zapadnoj Europi), a među njima i je bio veći udio djece mlađe od 9 godina (41,3% nasuprot 26,5%). Nasuprot tome, veći je udio starijih odraslih osoba (27% naprema 6,8%) bio iz Zapadne Europe. Međutim, nije se moglo zaključiti iz ovog opažanja odražavaju li te razlike prirodni tijek bolesti ili socijalne aspekte, kao što je ograničeni pristup računalima ili niže razine registracije u nacionalne udruge pacijenata.

Rasprava i zaključci

Ovo prvo veliko istraživanje putem upitnika deskriptivna je analiza percepcije pacijenata sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) tipa II i tipa III prema morbiditetu bolesti. Ovo je osobito važno u pogledu pacijentove percepcije bilo koje terapijske intervencije. Razvijani su brojni lijekovi kandidati za liječenje SMA. Još uvijek postoji potreba za smislenim mjerama ishoda koji su usko povezani s utjecajem potencijalnih lijekova na kvalitetu života pacijenta. U tom je smislu viđenje pacijenta ključan doprinos kojeg organizacije pacijenata mogu pružiti onima koji razvijaju lijekove i regulatornim tijelima. Brza povratna informacija od pacijenata koji su bili kontaktirani za sudjelovanje u provođenju ankete pokazuje izrazito visoku razinu motivacije europske SMA populacije pacijenata s tipom II i III bolesti u doprinosu općem znanju o SMA i razvoju lijekova koji su tako jako potrebni. Distribucija broja ispitanika prema različitim dobnim skupinama pokazuje da su tinejdžeri bili manje promptni u odgovaranju na upitnik. Relativno visok postotak ispitanika koji su odgovorili na upitnik, 10% sudionika u upitniku, koji je već bio volontirao u kliničkim ispitivanjima vezanim uz SMA indikativan je (s obzirom na relativno mali udio SMA pacijenata koji su do sada bili uključeni u klinička ispitivanja u Europi) koliko SMA populacija može biti aktivna i informirana. S obzirom na razdoblje u godini (početak, 22. srpanj i rok za odgovor, 3. kolovoza), broj odgovora koji su prikupljeni u ovoj zajednici s rijetkom bolesti, u vrlo kratkom vremenskom razdoblju, još je jedan snažan pokazatelj njihove motivacije u doprinosu inicijativi koja može unaprijediti znanje i klinički razvoj. Zbog kratke obavijesti i osebujnog razdoblja u godini, što je dovelo do tehničkih komplikacija, stopa odgovora iz Velike Britanije je bila niža od očekivane.

Međutim statistički obrasci su ostali usklađeni s drugim zapadnoeuropskim zemljama zemljama (podaci nisu prikazani). Iako nisu zatraženi da navedu tip svoje bolesti, njihova mobilnost i profil samostalnosti potvrđuju da je pogođena očekivana SMA populacija. Kao što se očekivalo, funkcije koje zahvaćaju donje udove bile su više zahvaćene nego one koje zahvaćaju gornje udove. Relativni utjecaj na sposobnost obavljanje određene funkcije na pacijentovu kvalitetu života čini se

neovisnim o regionalnom podrijetlu ispitanika. Dva druga čimbenika, međutim mogu modulirati ovu povratnu vezu: dob pacijenta i karakteristike ispitanika koji je odgovorio (pacijenta ili njegovatelja). Kao što se očekuje za kroničnu bolest, utjecaj izvođenja gesta se povećava s dobi.

Odgovori se malo razlikuju između pacijenata i njegovatelja. Njegovatelji, obično roditelji pacijenta, uglavnom su podcijenili utjecaj sposobnosti pacijenta da izvrši određenu akciju na njegovu kvalitetu života. S druge strane, skrbnici imaju tendenciju precjenjivati utjecaj na kvalitetu života u slučaju kada pacijent nije u stanju izvršiti zadani radnju. Uzimajući u obzir ove percepcijske razlike između tih vrlo familijarnih strana, pacijenata i skrbnika, očekivale su se još veće razlike u uvažavanju tih čimbenika između pacijenata i kliničara i između pacijenata i regulatornih tijela. Ova važna stavka morat će se dalje istraživati i razmatrati. Ova anketa donijela je zanimljiva opažanja koja mogu biti korisna za one koji razvijaju lijekove, kao i regulatornim tijelima. Dok su utjecaj trenutnog kliničkog statusa i očekivanja pacijenata homogeno percipirana od strane ispitanika, diljem Europe i dalje postoje razlike u sustavu skrbi. Zemljopisna odstupanja u standardima skrbi (npr. električna invalidska kolica ili primjena neinvazivne ventilacije) trebaju biti pažljivo razmotrena prilikom dizajniranja multicentričnog međunarodnog ispitivanja. Nepodudarnosti u pogledu skrbi za pacijente između zemalja mogu utjecati na odabir zadanih funkcija koje treba uključiti kao mjere ishoda (na primjer respiratorna asistencija vs mjerenje funkcije pluća). Istraživanje pokazuje važnost stabilizacije pacijenata sa SMA, bez obzira na njihovu dob i porijeklo. Također je u skladu sa stopom odgovora od 96,5% ispitanika koji vjeruju da bi stabilizacija njihovog trenutnog kliničkog stanja pomoću lijeka predstavljala napredak (81,3% značajan napredak). Takvo dijeljenje zajedničkog mišljenja svakako bi trebalo uzeti u obzir i od strane kliničara i regulatornih tijela kod rasprava o potencijalnoj dobrobiti novih lijekova. To je osobito istinito u slučaju degenerativne bolesti s nezadovoljenim medicinskim potrebama kao što je SMA, gdje su promjene ili stabilizacija obično izazovne za prikazivanje u kliničkim ispitivanjima. To također može potaknuti one koji razvijaju lijekove na uvođenje nekih poboljšanja u kliničkim ispitivanjima (veličina kohorte pacijenata, trajanje studija praćenja). Tijekom procjene lijekova, geste koje imaju visoku važnosti za ispitanike mogu zahtijevati posebnu pažnju i precizna mjerenja. Mjere ishoda za procjenu motoričkih funkcija ambulantnih i neambulantnih pacijenata trenutačno korištene u kliničkim ispitivanjima izvor su pitanja. Procjene motoričkih funkcija ambulantnih i neambulantnih pacijenata sa SMA starijih od 14 godina nedavno su validirane i mogu se razmatrati za studije. Još uvijek su potrebni alati koji mjere funkcionalnost i koji se mogu prevesti u svakodnevne akcije važne za pacijente. Ovakva jasna povratna informacija iz početne ankete europske organizacije pacijenata sa SMA zaslužuje daljnji razvoj u specifičnijem upitniku primjenjiv na veću kohortu pacijenata sa SMA. Iako je ovo istraživanje već donijelo važne i nove spoznaje o perspektivi pacijenta sa SMA, također je otkrilo neka ograničenja i mogućnosti koje bi se mogle korisno primjeniti u više razrađenoj studiji praćenja. Pažnju istraživača je privukla opažena niža stopa odgovora na neka pitanja (uglavnom pitanja vezana uz mobilnost i ventilacijsku pomoć). Kako je motivacija ispitanika bila visoka, niže stope odgovora dobivene u nekim slučajevima mogu ukazivati na nedostatak u načinu na koji su bila postavljena određena pitanja. Dvosmislenost u prirodi tih pitanja može zbuniti neke ispitanike. To će omogućiti doradu budućeg upitnika. Jednostavnija pitanja o statusu osobnih bolesti s malo prostora za interpretaciju olakšat će analize mobilnosti pacijenata i dobi. S druge strane, uspjeh ovog istraživanja pokazao je da upitnici izravno poslani ciljanoj populaciji putem koordiniranih organizacija pacijenata mogu biti snažan alat za dobivanje brzih, pouzdanih podataka potrebnih onima koji razvijaju lijekove i regulatornim tijelima. Na temelju sadašnjeg iskustva, može biti dizajnirana nova anketa za preciznije definiranje kretanja ili

specifičnih gesta koje bi odražavale prirodni tijek bolesti i pomoći u razvoju klinički značajnih mjera ishoda. Istraživači bi trebali raditi na uspostavljanju mjerljivih testova koji bi modelirali neke od funkcija svakodnevnog života koje su pokazane u populacije pacijenata u ovom istraživanju sa svrhom očuvanja prioriteta. Još važnije, budući da su pacijenti pravi stručnjaci za svoju bolest i njezino liječenje, pacijenti i njihovi skrbnici zajedno s udrugama pacijenata trebaju biti uključeni u navedeni proces.

5. Troškovi i ekonomske analize

5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA, Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA, Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. CEA ili analiza troška i probitaka, engl. CUA), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. Budget Impact Analysis, BIA.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu CEA i CUA, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije.

Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutačno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje CEA odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2

ICER = -----

Ishod (učinak) intervencije 1 - ishod intervencije 2

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (ICER) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim ICER-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA korisiti tzv. granicu isplativosti. U praktičnom smislu, ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

gdje v označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom.

U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza

Pretraživanjem literaturnih baza podataka nisu pronađene objavljene studije troškovne učinkovitosti.

5.3. Cijena lijeka i naknada troškova od strane nositelja zdravstvenog osiguranja

SAD

Cijena lijeka iznosi 125,000 \$ po injekciji; što iznosi oko 750,000 \$ u prvoj godini liječenja te dalje 375,000 \$ godišnje.

Nacionalni osiguravatelji (platitelji) u SAD-u Anthem i Humana trenutno plaćaju liječenje bolesnika sa SMA tip I i zahtijevaju praćenje svakih 6 mjeseci, uz daljnje produženje terapije uz prisustvo poboljšanja simptoma bolesti i motoričkih ključnih točaka razvoja kao i nedostatka potrebe za invazivnom ventilacijom. Osiguravatelj Aetna snosi troškove liječenja bolesnika svih tipova osim SMA tip IV, a bez potrebe praćenja simptoma bolesti i potrebe umjetne ventilacije. Osiguravatelj UnitedHealth osigurava liječenje svih bolesnika, osim SMA tip IV, ali uz praćenje kako bi se utvrdio nedostatak potrebe za ventilacijom kao osnovnog kriterija za produljenjem terapije navedenim lijekom.

EU

Očekuje se cijena u prvoj godini liječenja oko 540,000 EUR, a nadalje 270,000 EUR (doza održavanja); očekuju se različite cijene od zemlje do zemlje EU. Trenutno još nije određena cijena niti u jednoj zemlji.

Status povrata troškova za liječenje nusinersenom u zemljama EU bit će definiran na nacionalnoj razini. Elektronskim putem (17. srpnja 2017.) Europska mreža - HTA Network zamoljena je za dostavom upita zemljama članicama o nusinersenu (vezanim uz HTA, cijenu lijeka i plaćanje troškova liječenja sa strane nositelja zdravstvenog osiguranja), odgovori će biti dostavljeni naknadno.

Expanded Access Program

Prema podacima registra ClinicalTrials.gov nusinersen je trenutno dostupan i putem posebnog programa izvan kliničkih ispitivanja, tzv. Expanded Access Program (EAP), kojim proizvođač lijeka (Biogen) snosi trošak liječenja navedenim lijekom u slijedećim zemljama EU: Austrija, Belgija, Danska, Finska, Francuska, Njemačka, Irska, Italija, Norveška, Poljska, Portugal, Slovenija, Španjolska, Švedska, Velika Britanija.

6. Legalni i etički aspekti

Zakon o zdravstvenoj zaštiti, s izmjenama i dopunama

Zakonom o zdravstvenoj zaštiti, člankom 3. svaka osoba ima pravo na zdravstvenu zaštitu i na mogućnost ostvarenja najviše moguće razine zdravlja, u skladu s odredbama navedenog Zakona i Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju. Člankom 11. zdravstvena zaštita stanovništva Republike Hrvatske provodi se na načelima sveobuhvatnosti, kontinuiranosti, dostupnosti i

cjelovitog pristupa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a specijaliziranog pristupa u specijalističko-konzilijarnoj i bolničkoj zdravstvenoj zaštiti. Članakom 22. u ostvarivanju zdravstvene zaštite svaka osoba u skladu s odredbama navedenog Zakona i propisima obveznoga zdravstvenog osiguranja ima pravo na jednakost u cjelokupnom postupku ostvarivanja zdravstvene zaštite, te zdravstvenu uslugu standardizirane kvalitete i jednakog sadržaja. Prilikom korištenja zdravstvene zaštite osoba ostvaruje i prava sukladno zakonu o zaštiti prava pacijenata.

Obzirom da se većinom radi o teškoj, progresivnoj bolesti djece sa smrtnim ishodom, vrlo je važan etički aspekt budući nema drugih terapijskih mogućnosti, a nova terapija daje mogućnost poboljšavanja tijeka bolesti odnosno kvalitete života pacijenata. Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije

UpToDate, lipanj 2017.

Preporuke: Za većinu dojenčadi preporuča se liječenje nusinersenom (Grade 1B: jaka preporuka, koja se odnosi na većinu bolesnika, uz umjerenu kvalitetu dokaza). Za djecu u dobi 2-12 godina, a koja odgovaraju kriterijima u CHERISH kliničkom ispitivanju, preporuča se liječenje nusinersenom (Grade 2C: slaba preporuka, uz nisku kvalitetu dokaza).

AETSA, srpanj 2017.

HTA je u tijeku.

CADTH, srpanj 2017.

Procjena lijeka tzv. Common Drug Review je u tijeku, završetak se očekuje u studenom 2017.

8. Zaključak i preporuke

Ograničeni podatci (dva završena RCT-a, ENDEAR i CHERISH u dojenčadi i djece sa simptomatskom bolešću te privremenih rezultata studije u tijeku NURTURE s pre-simptomatskom dojenčadi), ukazuju da se lijekom nusinersenom postižu klinički značajna poboljšanja u male djece s različitim stupnjevima težine bolesti. Iako lijek nije ispitan u bolesnika s najtežim i najblažim oblicima SMA-e, očekuje se da će koristiti koje pruža biti slične i u tih bolesnika. Smatra se da se nuspojave mogu kontrolirati, s tim da su najčešće nuspojave povezane s načinom primjene lijeka. Preporuke tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija u EU još nisu dostupne jer procjene nisu započete ili su u tijeku.

Baza podataka EBM UpToDate u lipnju 2017. donosi slijedeće preporuke: za većinu dojenčadi preporuča se liječenje nusinersenom (Grade 1B: jaka razina preporuke, koja se odnosi na većinu bolesnika, uz umjerenu kvalitetu dokaza). Za djecu u dobi 2-12 godina, a koja odgovaraju kriterijima

u CHERISH kliničkom ispitivanju, preporuča se liječenje nusinersenom (Grade 2C: slaba razina preporuke, uz nisku kvalitetu dokaza).

U SAD-u određeni nositelji zdravstvenog osiguranja snose troškove liječenja bolesnika sa SMA tip I uz praćenje simptoma bolesti svakih 6 mjeseci, uz daljnje produženje terapije samo uz prisustvo poboljšanja simptoma bolesti i motoričkih ključnih točaka razvoja kao i nedostatka potrebe za invazivnom ventilacijom dok drugi nositelji zdravstvenog osiguranja snose troškove liječenja svih bolesnika, osim onih sa SMA tip IV, uz praćenje simptoma bolesti kako bi se utvrdio nedostatak potrebe za mehaničkom ventilacijom kao osnovnog kriterija za produljenjem terapije navedenim lijekom.

Status povrata troškova za liječenje nusinersenom u zemljama EU bit će definiran na nacionalnoj razini. Elektronskim putem (17. srpnja 2017.) Europska mreža - HTA Network zamoljena je za dostavom upita zemljama članicama o nusinersenu (vezanim uz HTA, cijenu lijeka i plaćanje troškova liječenja sa strane nositelja zdravstvenog osiguranja), odgovori će biti dostavljeni naknadno.

Expanded Access Program: Prema podacima javno dostupnog registra ClinicalTrials.gov nusinersen je trenutno dostupan i putem posebnog programa izvan kliničkih ispitivanja, tzv. Expanded Access Program (EAP), kojim proizvođač lijeka (Biogen) snosi trošak liječenja navedenim lijekom u slijedećim zemljama EU: Austrija, Belgija, Danska, Finska, Francuska, Njemačka, Irska, Italija, Norveška, Poljska, Portugal, Slovenija, Španjolska, Švedska, Velika Britanija.

Svaka osoba u RH ima pravo na zdravstvenu zaštitu i na mogućnost ostvarenja najviše moguće razine zdravlja, a svaka osoba ima pravo na jednakost u cjelokupnom postupku ostvarivanja zdravstvene zaštite, te zdravstvenu uslugu standardizirane kvalitete i jednakog sadržaja.

Obzirom da se većinom radi o teškoj, progresivnoj bolesti djece sa smrtnim ishodom, vrlo je važan etički aspekt budući nema drugih terapijskih mogućnosti, a nova terapija daje mogućnost poboljšavanja tijeka bolesti odnosno kvalitete života pacijenata. Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

9. Literatura

1. Barišić N i sur. Spinalna mišićna atrofija – novosti u dijagnostici i terapiji. Paediatr Croat. 2013;57:66-70.
2. Škarpa D. Bolesti živčanog sustava i mišića. u D. Mardešić i sur. (ur.). Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2003: 959-1050.
3. Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A i sur. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. J Child Neurol. 2010; 251: 559-81.
4. Bodamar OA. Spinal muscular atrophy. UpToDate, srpanj 2017.
5. Micromedex Drugdex Database, ©2017 Truven Health Analytics LLC.
6. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT i sur. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. Neurology 2016; 86:890.
7. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J i sur. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet 2016; 388:3017.
8. FDA approves first drug for spinal muscular atrophy. U.S. Food & Drug Administration. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm534611.htm> (Accessed on July 18, 2017); https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/209531Orig1s000TOC.cfm (Accessed on July 20, 2017)
9. EMA, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004312/human_med_002119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004312/human_med_002119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
10. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Spinal+Muscular+Atrophy&term=nusinersen&cntry1=&state1=&Search=Search#wrapper>
11. EU Clinical Trials Register, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=nusinersen+and+spinal+muscular+atrophy>
12. SMA Europe, <http://www.sma-europe.eu/about/>
13. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R i sur. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. Neuromuscul Disord. 2017 May;27(5):428-438.
14. Ollendorf DA, Chapman R, Pearson SD. Assessing the effectiveness and value of drugs for rare conditions. A technical brief for the ICER orphan drug assessment and pricing summit. Institute for Clinical and Economic Review. May, 2017.