



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок

**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
нусінерсен**

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 28.04.2023

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 28.04.2023 за даними Державного реєстру лікарських засобів¹:

СПНПРАЗА, розчин для ін'єкцій, 2,4 мг/мл, у флаконі - 12 мг, по 5 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній пачці.

РП UA/17852/01/01 термін дії з 11.01.2020 по 11.01.2025.

Виробник: ФУДЖИФІЛМ Діосинс Біотекнолоджіс Денмарк АпС, Данія; Патеон Італія С.П.А., Італія; Веттер Фарма-Фертіганг ГмбХ і Ко.КГ, Німеччина; БіоСпрінг ГмбХ, Німеччина; Біоген Нідерландс Бі. Ві., Нідерланди.

Заявник: Біоген Нідерландс Бі.Ві., Нідерланди.

Заявник, який подав заяву та досьє до уповноваженого органу на проведення державної оцінки медичної технології, - ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна».

2) торговельна назва лікарського засобу:

СПНПРАЗА.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

Nusinersen.

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

діючі речовини: 1 мл містить 2,4 мг нусінерсену; 1 флакон по 5 мл містить 12 мг нусінерсену;

допоміжні речовини: натрію дигідрофосфат дигідрат, динатрію фосфат; натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрія гідроксид; хлороводнева кислота; вода для ін'єкцій.

5) форма випуску: розчин для ін'єкцій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Терапію препаратом Спінраза повинен проводити лікар, який має досвід у лікуванні спінальної м'язової атрофії.

Препарат Спінраза призначений для інтратекального введення за допомогою люмбальної пункції. Рекомендована доза становить 12 мг (5 мл) на одне введення. Терапію препаратом Спінраза слід починати якомога раніше після встановлення діагнозу з 4 доз насичення у 0, 14, 28 та 63 день. Після цього один раз кожні 4 місяці слід вводити підтримувальну дозу.

Тривалість лікування

Інформація щодо довгострокової ефективності цього лікарського засобу відсутня. Необхідність продовження терапії слід регулярно переглядати і розглядати в індивідуальному порядку залежно від клінічної картини захворювання пацієнта і реакції на терапію.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

СПІНРАЗА, розчин для ін'єкцій, 2,4 мг/мл, у флаконі - 12 мг, по 5 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній пачці.

РП UA/17852/01/01 термін дії з 11.01.2020 по 11.01.2025².

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Препарат Спінраза є антисмисловим олігонуклеотидом (АСО), який збільшує частку транскриптів матричної РНК з включенням екзона 7 гена виживаності мотонейронів 2 (SMN2), зв'язуючись з інтронним сайленсером сплайсингу (intonic splice silencing site — ISS-N1), розташованим в інтроні 7 пре-мРНК гена SMN2. Зв'язуючись з ним, АСО витісняє фактори сплайсингу, які у нормі пригнічують його. Витіснення цих факторів призводить до збереження екзона 7 в мРНК SMN2, а отже після синтезу мРНК SMN2 може відбуватись її трансляція в білок SMN з повною довжиною ланцюга.

Спінальна м'язова атрофія (СМА) є прогресуюче нервово-м'язове захворювання, причиною розвитку якого є мутація хромосоми 5q SMN1. Другий ген SMN2, розташований поблизу SMN1 відповідає за продукування невеликої кількості білка SMN. СМА – це спектр різних клінічних станів, при цьому тяжкість захворювання пов'язана з меншою кількістю копій гена SMN2 та більш молодим віком появи симптомів.

Фармакотерапевтична група: Інші препарати для лікування захворювань кістково-м'язової системи. Нусінерсен. Код АТХ M09AX07.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Препарат Спінраза (нусінерсен) показаний до застосування при СМА, спричиненою мутацією в хромосомі 5q, для пацієнтів з II типом захворювання на СМА.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

Препарат Спінраза показаний для лікування СМА, спричиненої мутацією в хромосомі 5q.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

² <http://www.drlz.com.ua/>

У досьє зазначено, що препарат Спінраза (нусінерсен) належить до рідкісних (орфанних) за показаннями, зазначеними у заяві, що визначає необхідність фінансування за принципом соціальної солідарності.

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки» лікування рідкісних (орфанних) захворювань не включено до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету:

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Спінальні м'язові атрофії (СМА) — група важких спадкових генетично-детермінованих захворювань, які характеризуються прогресуючою дегенерацією мотонейронів передніх рогів спинного мозку і призводять до прогресивного розвитку слабкості м'язів та їх атрофії. До певного етапу це захворювання вважалось невиліковним і дуже швидко прогресуючим. У 2007 р. за результатами Міжнародної конференції щодо стандартів медичної допомоги при СМА були опубліковані рекомендації по діагностиці та лікуванню цього захворювання, а також по ортопедичному, респіраторному і харчовому супроводу хворих, які широко використовують в усьому світі.

Застосування цих методів потребує значних витрат, що складаються з частих госпіталізацій, невідкладних консультацій фахівців, коригуючих фізіотерапевтичних методів, ортопедичної допомоги, вентиляційної підтримки функції дихання. Слід зважати, витрати несе як суспільство, так і родина.

Приблизно у 96 % пацієнтів СМА спричинена мутацією гену SMN1, що локалізований у 5q хромосомі (делеція 5q). Більшість пацієнтів успадковують делецію гена SMN1 від своїх батьків.

Як зазначено у досьє, український реєстр хворих на СМА підтримується Громадською організацією «Харківський Благодійний Фонд «Діти зі спінальною м'язовою атрофією»» (далі - ХБФ «Діти зі СМА»). Станом на квітень 2021 р. у реєстрі Фонду міститься запис про 244 пацієнта, з них 220 осіб із підтвердженим ДНК аналізом: СМА типу I — 24 хворих, СМА типу II — 151, СМА типу III — 45 осіб. Нажаль, кількість пацієнтів із СМА змінюється надзвичайно динамічно із врахуванням фактору високої летальності в умовах відсутності забезпечення патогенетичної терапією, а також динамічного включення нових діагностованих пацієнтів та міграційних тенденцій пацієнтів із СМА до інших країн задля можливості отримання патогенетичної терапії.

Під час проведення експертизи уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) були надіслані листи із запитом до клінічних фахівців з метою верифікації інформації щодо кількості пацієнтів з діагнозом СМА II типу в Україні та тенденції щодо захворюваності за останні 5 років.

Клінічні фахівці Національної дитячої спеціалізованої лікарні "Охматдит" зазначають, що на сьогодні в Україні відсутній офіційний реєстр пацієнтів зі СМА. Щодо загальної кількості пацієнтів зі СМА можна судити лише з реєстру ХБФ «Діти зі СМА», в якому зареєстровано від 70% до 90% діагностованих пацієнтів зі СМА в Україні. Наразі опубліковані дані доступні за 2021 рік. Підрахунки пацієнтів в 2022-2023 роках провести вкрай складно через переміщення пацієнтів внаслідок активних військових дій на території України.

Клінічними фахівцями Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України було зазначено, що наразі реєстр хворих на СМА, який підтримується ХБФ «Діти зі СМА», має 405 записів щодо хворих усіх типів. Є дані про смерть 20 хворих протягом дворічного періоду. Вік найдорослішого хворого - 50 років, найменший хворий народився у листопаді 2021. Реєстр містить інформацію про формулювання діагнозу у медичній документації, дату встановлення діагнозу та час появи перших симптомів.

У листі відповіді клінічних експертів Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України також було вказано, що основними критеріями віднесення хворого зі СМА до II типу є дебют захворювання у віці між 7 та 18 місяцями та нездатність досягти можливості самостійно ходити. Кількість копій гену SMN2 або будь-які інші дослідження не є критеріями віднесення хворого до визначеного типу СМА. Класифікація ґрунтується лише на клініко-анамнестичних даних. В умовах реальної клінічної практики в Україні є певні обмеження щодо достовірності даної інформації: різна інтерпретація “дебюту захворювання”, використання авторських назв хвороб у медичній документації (СМА II типу має назву хвороба Дубовіца); МКХ-10 має окремий код тільки для СМА I типу, всі інші типи СМА кодуються разом, тому СМА II типу зазвичай кодується тим же кодом, що і СМА I типу або III типу. Як зазначають клінічні фахівці, враховуючи дані обмеження, кількість хворих на СМА II типу в Україні можна оцінити у 250-270 осіб. За останні 5 років захворюваність на СМА зростала, реєстрація випадків в реєстрі мала таку динаміку: 2022 р. - 7 пацієнтів, 2021 р. - 17, 2020 р. - 40, 2019 р. - 22, 2018 р. - 20.

Отже, клінічні фахівці Національної дитячої спеціалізованої лікарні “Охматдит”, посилаючись на реєстр ХБФ «Діти зі СМА», підтверджують кількість пацієнтів зі СМА II типу, що була надана заявником (151 пацієнт за 2021 рік). Однак варто зауважити, що потреба потенційно може бути більшою, оскільки відповідно до отриманої інформації від клінічних фахівців Національної дитячої спеціалізованої лікарні “Охматдит” у реєстрі ХБФ «Діти зі СМА» реєструється від 70% до 90% діагностованих пацієнтів зі СМА в Україні, а за даними клінічних експертів Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України в умовах реальної клінічної практики в Україні є певні обмеження в діагностиці та постановці діагнозу.

Під час проведення експертизи з державної ОМТ встановлено, що СМА (СМА та споріднені синдроми, МКХ-10 - G12) внесено до “Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування”, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров’я України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України від 13.11.2014 за № 1439/26216.

Наразі в Україні схвалена Концепція розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, затверджена постановою Кабінету Міністрів України від 28.04.2021 № 377-р³, мета якої зменшення смертності від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, до медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування, а також психологічного супроводу.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population): пацієнти зі СМА II типу.

Втручання (I, intervention): нусінерсен розчин для ін'єкцій 12 мг інтратекально, 4 дози насичення, а потім 1 раз кожні 4 місяці у поєднанні із стандартною кращою підтримуючою терапією.

Компаратор (C, comparator): плацебо, стандартна краща підтримуюча терапія.

Кінцеві точки (O, outcomes): відповідь на лікування, виживаність, погіршення або поліпшення стану пацієнта (в т. ч. за етапами моторного розвитку), смертність і кількість якісно прожитих років життя.

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником було зазначено, що згідно з рекомендаціями з лікування пацієнтів зі СМА та локальною медичною практикою основним

³ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

методом лікування є підтримуюча терапія, яка проводиться за рекомендаціями мультидисциплінарної комісії. Заявник зауважив, що у зв'язку з відсутністю уніфікованого клінічного протоколу лікування пацієнтів зі СМА, при виборі компаратора було враховано наступне:

- консультації з фахівцями, які мають досвід лікування пацієнтів зі СМА;
- аналіз опублікованої літератури в Україні, зокрема: А.В. Шатілло, В.М. Матюшенко, “Спінальна м’язова атрофія: реалії та перспективи в Україні”, УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 1 (135), Т. 1 – I/II 2020⁴; публікація “Ведення хворих на спінальну м’язову атрофію: час для реальних змін”, автори: А.В. Шатілло, Р. Стефанов, В.М. Матюшенко, Л.А. Лівшиць, Г.В. Макух, В.О. Рогозинський, І.П. Трофімов, В.Ю. Мартинюк, В.О. Свистільник, О.О. Мірошніков, спеціалізований медичний портал www.health-ua.com⁵;
- аналіз міжнародних рекомендацій з догляду та консервативного лікування пацієнтів зі СМА: Протокол №63 від 19 квітня 2019 року «Спінальні м’язові атрофії у дітей» схвалений об’єднаною комісією з якості медичних послуг Міністерства охорони здоров’я Республіки Казахстан; TREAT-NMD. Standards of Care for Spinal Muscular Atrophy, 2007; J. Glascock, et al., 2018 “Treatment Algorithm for Infants Diagnosed With Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. Journal of Neuromuscular Diseases 5, 145–158. DOI 10.3233/JND-180304; Mercuri, et al., 2017 “Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care”. Neuromuscular Disorders 28 103–115.

За результатами верифікації вибору кращої підтримуючої терапії в якості компаратора уповноваженим органом встановлено, що вибір компаратора у досьє здійснено відповідно до рекомендацій настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 (далі - *Настанова*) та в умовах локальної реальної клінічної практики в Україні для лікування пацієнтів зі СМА II типу у досьє є прийнятним та методологічно коректним.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу нусінерсену надана в досьє за результатами багатоцентрового, рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження фази 3 **CHERISH**, описаного у публікації *Mercuri, et al. 2018*⁶. Метою даного дослідження було оцінити ефективність та безпеку нусінерсену у дітей зі СМА із пізнім початком (англ. later-onset SMA).

Дослідження було проведене у 24 дослідницьких центрах 10 країн і було сплановано з 4-тижневим скринінговим періодом, 9-місячним періодом лікування та 6-місячним періодом подальшого спостереження. Для забезпечення балансу між групами дослідження дітей розподілили відповідно до віку при скринінгу (<6 років та ≥6 років) і потім рандомізовано поділили у співвідношенні 2:1 до групи нусінерсену або до контрольної групи (група фіктивної процедури). Рандомізація була проведена з використанням інтерактивної системи веб-зв’язку.

Нусінерсен призначали інтратекально у дозі 12 мг на 1-й, 29-й та 85-й дні, а підтримувальну дозу призначали на 274-й день. Фіктивну процедуру проводили у ці ж дні та вона полягала в невеличкому уколі голкою внизу спини, покритої биндом для симуляції проведення люмбальної пункції.

Первинною кінцевою точкою була зміна значення балів за розширеною шкалою оцінки моторних функцій Хаммерсмита (Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded, HFMSE) за методом найменших квадратів від початкового показника через 15 місяців лікування. Клінічні експерти оцінювали бали за HFMSE двічі протягом періоду скринінгу та на 3-й, 6-й, 9-й, 12-й і 15-й місяці. HFMSE — це 33-елементне оцінювання рухової функції, офіційно затверджене для використання у пацієнтів із СМА для оцінки діяльності, що пов’язана з повсякденним життям. Кожен з 33 видів діяльності оцінюють за шкалою, що варіює від 0 (відсутність відповіді) до 2 (повна відповідь) балів, та за загальною HFMSE, в якій бали варіюють від 0 до 66 (підвищення

⁴ <https://www.umj.com.ua/article/171833/spinalna-m-yazova-atrofiya-realiyi-ta-perspektivi-v-ukrayini>

⁵ <https://health-ua.com/article/45850-vedennya-hvorih-nasnalnu-myazovu-atrofiyu-chas-dlyarealnih-zmn>

⁶ Mercuri E., Darras B.T., Chiriboga C.A., Day J.W., Campbell C., Connolly A.M., Iannaccone S.T., Kirschner J., Kuntz N.L., Saito K., Shieh P.B., Tulinius M., Mazzone E.S., Montes J., Bishop K.M., Yang Q., Foster R., Gheuens S., Bennett C.F., Farwell W., Schneider E., De Vivo D.C. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med, т. 378, № 7, pp. 625–635, Feb 2018

загального балу показує поліпшення рухової функції). Зміна показників за HFMSE щонайменше на 3 бали вважають клінічно значущою.

Дослідження містило **6 вторинних кінцевих точок**, що включали відсоток дітей, які мали збільшення балів за HFMSE щонайменше на 3 бали від початкових показників на 15-й місяць; відсоток дітей, які досягли щонайменше однієї нової рухової навички відповідно до ВООЗ (із 6 основних навичок); зміну балів від початкового рівня за модулем оцінки моторної функції верхніх кінцівок (Revised Upper Limb Module, RULM), які варіюють від 0 до 37 (вищі бали свідчать про кращу рухову функцію); відсоток пацієнтів, які змогли самостійно стояти; відсоток пацієнтів, які змогли ходити з підтримкою. Безпеку оцінювали впродовж усього дослідження.

У дослідження було включено 126 пацієнтів (84 пацієнти до групи нусінерсену, 42 — контрольна група), у яких симптоми СМА розвинулись у віці від 6 місяців до 12 років; хворі самостійно сиділи, але ніколи не мали можливості самостійно ходити.

Результати клінічної ефективності

Первинна кінцева точка. При попередньо визначеному проміжному аналізі було встановлено, що збільшення середнього значення балів за HFMSE з використанням методу найменших квадратів від початкового рівня до 15-го місяця у групі пацієнтів, які отримували нусінерсен, та зниження середнього значення балів за методом найменших квадратів у контрольній групі, призводить до значущої різниці між групами на користь нусінерсену (середня різниця у зміні за методом найменших квадратів склала 5,9 балів; 95 % CI 3,7-8,1; $p < 0,001$).

При фінальному аналізі встановлено збільшення середнього значення балів за HFMSE з використанням методу найменших квадратів від початкового рівня до 15-го місяця у групі нусінерсену та зниження у контрольній групі (середня різниця у зміні за методом найменших квадратів склала 4,9 бали; 95 % CI 3,1-6,7).

За даними досє подібні результати на користь нусінерсену спостерігались при всіх аналізах чутливості для первинної кінцевої точки та у визначених підгрупах відповідно до кількості копій гену SMN2.

При загальній оцінці балів за HFMSE з плином часу більші показники підвищення значення балів відзначали у групі пацієнтів, які отримували нусінерсен, ніж у групі контролю, починаючи після 6 місяців. На 15-му місяці було отримано найбільше підвищення значень балів від початкового рівня у групі нусінерсену та найбільше зниження значень балів у контрольній групі, що було послідовно з результатами на 9-му та 12-му місяцях.

Вторинні кінцеві точки. Відсоток дітей, які на 15-му місяці мали збільшення значень балів за HFMSE щонайменше на 3 бали, був вищим у групі нусінерсену, ніж у контрольній групі (57 % проти 26 %, $p < 0,001$). Відсоток дітей, які досягли хоча б однієї нової рухової навички за ВООЗ, значно не відрізнявся між групою нусінерсену та контрольною групою (відповідно 20 % і 6 %, $p = 0,08$). Враховуючи, що p -значення для даної вторинної кінцевої точки вказує на статистично незначущу різницю між групами, усі наступні статистичні аналізи вторинних кінцевих точок у багаторівневій стратегії тестувань за умовами протоколу вважаються дослідницькими та не повідомляються авторами дослідження. Частка дітей, які досягли можливості стояти самостійно або ходити з допомогою, значущо не відрізнялись між групами.

Аналізуючи зміни на 15-му місяці від початкового рівня за HFMSE відповідно до віку і тривалості захворювання, відзначалось більше покращень у дітей молодшого віку та у тих, хто отримав лікування раніше упродовж перебігу захворювання, відповідно.

Результати порівняльної клінічної ефективності нусінерсену з фіктивною процедурою за первинними та вторинними клінічними точками, оцінені на 15-й місяць, представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Результати порівняльної клінічної ефективності нусінерсену за первинними та вторинними клінічними точками

Кінцева точка	Група нусінерсену, n =84	Група контролю, n =42	Різниця
---------------	-----------------------------	--------------------------	---------

Проміжний аналіз[†]			
<i>Первинна кінцева точка:</i> зміна від початкового рівня у балах за HFMSE – значення середніх квадратів	4 (95% CI 2,9; 5,1)	-1,9 (95% CI -3,8; 0)	5,9 (95% CI 3,7; 8,1) p<0,001
Фінальний аналіз[§]			
<i>Первинна кінцева точка:</i> зміна від базового рівня у балах за HFMSE – значення середніх квадратів	3,9 (95% CI 3; 4,9)	-1 (95% CI -2,5; 0,5)	4,9 (95% CI 3,1; 6,7)
<i>Вторинні кінцеві точки:</i> діти зі зміною за HFMSE на ≥ 3 балів, % OR (95 % CI)*	57 % (95% CI 46; 68) -	26 % (95% CI 12; 40) -	30,5 % (95% CI 12,7; 48,3) 6 (95 % CI 2; 15) p<0,001
Діти, які досягли ≥ 1 нової моторної навички за ВООЗ	13 20% (95% CI 11; 31)	2 6% (95% CI 1; 20)	- 14% (95% CI -7; 34) p=0,08
Зміна від початкового рівня в кількості досягнутих основних моторних навичок за ВООЗ – значення середніх квадратів	0,2 (95% CI 0,1; 0,3)	-0,2 (95% CI -0,4; 0)	0,4 (95% CI 0,2; 0,7)
Зміна від початкового рівня у балах за RULM – значення середніх квадратів	4,2 (95% CI 3,4; 5)	0,5 (95% CI -0,6; 1,6)	3,7 (95% CI 2,3; 5)
Діти, які досягли здатності стояти самостійно	1 2% (95% CI 0; 8)	1 3% (95% CI 0; 15)	- -1% (95% CI -22; 19)
Діти, які досягли здатності ходити з підтримкою	1 2% (95% CI 0; 8)	0 0% (95% CI 0; 10)	- 2% (95% CI -19; 22)

[†]Проміжний аналіз первинної кінцевої точки був проведений, коли всі пацієнти приймали участь у дослідженні щонайменше 6 місяців і щонайменше 39 дітей закінчили 15-місячне оцінювання. Кількість дітей, які закінчили 15-місячне оцінювання становила 35 осіб у групі нусінерсену та 19 у контрольній групі (англ. observed data), а кількість дітей із введеними даними (англ. imputed data) становила 49 осіб у групі нусінерсену та 23 у контрольній групі.

[§]У фінальному аналізі були проаналізовані наступні кінцеві точки за допомогою методу множинного відновлення (англ. multiple-imputation method): зміна від початкового рівня за HFMSE, відсоток дітей зі зміною значення за HFMSE щонайменше на 3 бали та зміною від початкового рівня в балах за RULM. В інші аналізи були включені лише діти, які закінчили 15-місячне оцінювання (англ. observed data). Кількість дітей, які закінчили 15-місячне оцінювання становила 66 у групі нусінерсену та 34 у групі контролю (англ. observed data), а кількість дітей

із введеними даними (англ. imputed data) становила 18 осіб у групі нусінерсену та 8 у контрольній групі.

*Odds ratio – відношення шансів.

За висновками заявника порівняно з фіктивною процедурою нусінерсен статистично достовірно покращував рухову функцію у дітей з пізнім початком СМА. Рухову функцію оцінювали за HFMSE: середня різниця в зміні балів від початкового значення до 15 місяця за методом найменших квадратів склала 4,9 балів (95 % CI 3,1; 6,7, $p < 0,0000001$). Більший відсоток дітей в групі нусінерсену порівняно з контрольною групою показав збільшення оцінки за HFMSE на ≥ 3 бали від початкового рівня через 15 місяців після початку терапії (відповідно 57 і 26 %, $p < 0,001$). Статистично значущої різниці у відсотках пацієнтів, які досягли будь-якого етапу розвитку рухових навичок за класифікацією BOOЗ, у групі нусінерсену і контрольній групі досягнуто не було (відповідно 20 і 6 %). В обох групах відзначали збільшення оцінки за тестом RULM порівняно з початковими показниками (на 4,2 і 0,5 бали відповідно). Статистично значущої різниці відсотка пацієнтів, які досягли здатності самостійно стояти або ходити з підтримкою, досягнуто не було. Дослідження припинили достроково через позитивні результати проміжного аналізу ефективності, досягнувши наступних критеріїв: термін участі ≥ 6 міс, оцінка показників була проведена мінімум у 39 пацієнтів за 15-місячний термін спостереження.

Методологічна якість відібраного для аналізу клінічного дослідження була оцінена заявником за 5-бальною шкалою Jadad, яку застосовують для звітування про рандомізовані контрольовані дослідження. Загалом дослідження CHERISH мало високу методологічну якість. Загальний ризик системних та випадкових помилок був низький, тому рівень довіри до результатів дослідження є високим.

Під час проведення державної ОМТ заявленого лікарського засобу уповноваженим органом було проведено верифікацію даних, представлених у досьє та додатково проаналізовано дослідження CHERISH, що описане у публікації Mercuri, et al. 2018.

Ключовими критеріями включення були генетично підтверджена СМА із появою симптомів після 6-місячного віку, а також наявність таких ознак під час скринінгу: вік від 2 до 12 років, здатність сидіти самостійно, відсутність в анамнезі здатності самостійно ходити (визначається як здатність ходити ≥ 15 футів без сторонньої допомоги), і бал за HFMSE від 10 до 54. До критеріїв виключення відносили: наявність серйозної контрактури (тобто будь-якої контрактури, яка могла перешкоджати оцінці за HFMSE, на думку дослідника), ознаки тяжкого сколіозу на рентгенографії (тобто викривлення хребта з кутом Коба > 40 градусів), дихальна недостатність (тобто отримання інвазивної або неінвазивної вентиляції легень протягом > 6 годин на добу) або встановлення шлункового зонду для забезпечення адекватного харчування.

Демографічні характеристики включених пацієнтів на початковому етапі були подібними у групі нусінерсену та контрольній групі; були невеликі відмінності у віці (середній вік 4 роки vs 3 роки), статі, расі, тривалості захворювання (39,3 місяці vs 30,0 місяців) та досягнутих рухових показників. Загалом частка пацієнтів, які приймали участь у дослідженні та були віком до 6 років, була більшою, ніж частка, що включала дітей дітей від 6 років. Більший відсоток дітей у контрольній групі, ніж у групі нусінерсену, досягали коли-небудь основних рухових показників, включаючи здатність стояти самостійно (13% vs 29%) або ходити з підтримкою (24% vs 33%). Статистична оцінка різниці у базових демографічних характеристиках пацієнтів серед порівнюваних груп дослідниками не проводилась, результати проведеної такої оцінки уповноваженим органом свідчать про відсутність суттєвої статистичної різниці між групами.

У даному дослідженні 12 мг нусінерсену вводили інтратекально на 1, 29 і 85 день, а підтримуючу дозу вводили на 274 день. Така кратність введення не відповідає кратності введення, що зазначена в інструкції для медичного застосування нусінерсену, затверджена наказом МОЗ України від 11.01.2020 №41⁷, оскільки відповідно до інструкції інтервали між

⁷ <http://www.drlz.com.ua/>

введеннями є короткими: 4 дози насичення у 0, 14, 28 та 63 день, після цього один раз на 4 місяці слід вводити підтримувальну дозу.

На дату зрізу даних проміжного аналізу (31 серпня 2016 р.) 54 дитини (43%) пройшли 15-місячне оцінювання, і всі діти мали оцінку за HFMSE, отриману через 6 місяців або пізніше. За результатами проміжного аналізу нусінерсен продемонстрував ефективність вищу за ефективність фіктивної процедури; за рекомендацією ради з моніторингу даних і безпеки дослідники достроково припинили випробування. Всіх дітей, які не проходили 15-місячне оцінювання, запросили на останній візит подвійного сліпого періоду; під час даного візиту було проведено всі оцінки, які були заплановані для 15-місячної оцінки. Тих пацієнтів, які завершили випробування CHERISH, запросили взяти участь у відкритому розширеному дослідженні SHINE (NCT02594124), у якому всі пацієнти повинні були отримувати нусінерсен.

На момент фінального аналізу жодна дитина не була виключена з випробування. Загалом 66 дітей (79%) у групі нусінерсену та 34 (81%) у контрольній групі завершили 15-місячне оцінювання; 26 дітей було залучено до відкритого розширеного дослідження SHINE. На момент 15-місячної оцінки або візиту, який означав кінець подвійного сліпого періоду, усі діти пройшли чотири призначені процедури, за винятком 1 дитини, яка отримала лише три дози нусінерсену до завершення випробування.

За результатами фінального аналізу встановлено збільшення середнього значення балів за HFMSE з використанням методу найменших квадратів від початкового рівня до 15-го місяця у групі нусінерсену та зниження у контрольній групі (середня різниця у зміні за методом найменших квадратів склала 4,9 бали; 95 % CI 3,1-6,7). Статистична оцінка не проводилась, однак про переважачу ефективність нусінерсену свідчить довірчий інтервал різниці, де нижня межа перевищує значення закладеної гіпотези дослідження (3 і більше балів).

Додатково зауважуємо, що за результатом аналізу чутливості, а саме щодо оцінки за первинною кінцевою точкою (зміна у балах за HFMSE від початкового рівня до 15 місяця) серед пацієнтів, що пройшли 15 місяців спостереження (66 та 34 пацієнти) і оцінки даних усіх пацієнтів (84 та 42 пацієнти) – статистично значуща різниця продемонстрована на користь нусінерсену порівняно з контролем.

У дослідженні також представлено аналіз первинної клінічної точки (зміна у балах за HFMSE від початкового рівня до 15-ого місяця) за підгрупами відповідно до кількості копій гену SMN2. Даний аналіз базувався на даних пацієнтів, які пройшли 15-місячне оцінювання (англ. *observed data*), та включав 66 пацієнтів у групі нусінерсену та 34 у групі контролю:

- 2 копії SMN2 (група нусінерсену, n=6; група контролю, n=3): 3,3 бали (SD 5,9) vs -2,3 (SD 4,5);
- 3 копії SMN2 (група нусінерсену, n=57; група контролю, n=30): 4,1 бали (SD 4,9) vs -0,3 (SD 4,5);
- 4 копії SMN2 (група нусінерсену, n=1; група контролю, n=1): 5,0 балів vs -10,0 балів;
- кількість копій SMN2 невідома (група нусінерсену, n=2; група контролю, n=0): 2,0 бали (SD 1,4).

За результатами аналізу вказаних підгруп перевага нусінерсену порівняно з контролем щодо зміни у балах за HFMSE від початкового рівня до 15-го місяця спостерігалась незалежно від кількості копій гену SMN2.

Отже, за результатами багатоцентрового, рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження фази 3 (CHERISH) за участі 126 пацієнтів із СМА, які мали прояв симптомів після 6-місячного віку, мали здатність сидіти самостійно, але в анамнезі не мали здатності самостійно ходити (88% пацієнтів мали 3 копії гену SMN2) було встановлено, що нусінерсен порівняно з контролем (фіктивною процедурою) мав статистично значущу перевагу щодо зміни значення у балах за HFMSE за методом найменших квадратів від початкового рівня до 15 місяців (проміжний аналіз - середня різниця у зміні склала 5,9 балів; 95 % CI 3,7-8,1, $p < 0,001$; фінальний аналіз - середня різниця у зміні склала 4,9 бали; 95 % CI 3,1-6,7). Статистично значуща різниця на користь нусінерсену порівняно з контролем

продемонстрована і за відсотком дітей, які на 15-му місяці мали збільшення значень балів за HFMSE щонайменше на 3 бали (57 % проти 26 %; OR 6, 95 % CI 2; 15; $p < 0,001$).

Відсоток дітей, які досягли хоча б однієї нової рухової навички за ВООЗ значно не відрізнявся між групою нусінерсену та контрольною групою (20 % і 6 % відповідно, $p=0,08$). Оскільки відповідно до протоколу дослідження у випадку статично незначущого результату за вторинною кінцевою точкою усі наступні кінцеві точки не вважатимуться статистично значущими, тому за наступними вторинними кінцевими точками статистично значущої різниці між групами не було: зміна від початкового рівня в кількості досягнутих основних моторних навичок за ВООЗ (середня різниця між групами 0,4, 95% CI 0,2; 0,7); зміна від початкового рівня у балах за RULM (середня різниця між групами 3,7, 95% CI 2,3; 5); відсоток дітей, які досягли здатності стояти самотійно (середня різниця між групами -1%, 95% CI -22; 19); відсоток дітей, які досягли здатності ходити з підтримкою (середня різниця між групами 2, 95% CI -19; 22).

За результатами аналізу підгруп з врахуванням кількості копій гену SMN2 перевага нусінерсену порівняно з контролем щодо зміни у балах за HFMSE від початкового рівня до 15-го місяця спостерігалась незалежно від кількості копій гену SMN2.

Протягом 15 місяців дослідження жоден пацієнт не помер.

Уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації Mercuri, et al. 2018 (дослідження CHERISH) за листом оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ (лікарських засобів) на етапі фахової експертизи⁸. У даному дослідженні вивчається чітко визначене клінічне питання, розподіл пацієнтів до груп лікування є рандомізованим, використано адекватний метод розподілу та приховування. Інтраопераційне введення нусінерсену або проведення фіктивної процедури виконувалось спеціально призначеним персоналом, якому було відомо про розподіл пацієнтів до тієї чи іншої групи, однак батьки дитини та дослідники, які проводили оцінку, залишались “засліпленими” щодо розподілу на лікування. Лікування побічних явищ або надання підтримуючої терапії було дозволено відповідно до стандартів лікування. У публікації зазначено, що демографічні характеристики пацієнтів у групах є співставними, однак статистична оцінка не проводилась. Усі учасники аналізувались в тих групах, до яких вони були рандомізовані. Відповідно до протоколу дослідження, окрім первинної кінцевої точки, вторинних кінцевих точок та кінцевих точок безпеки, оцінці підлягали також третинні кінцеві результати, кінцеві точки фармакокінетики та імуногенності, однак результати у публікації представлені не за всіма визначеними протоколом дослідження кінцевими точками. Статистичний підхід до аналізу результатів детально описаний та обґрунтований, однак відсутність статистичної оцінки за певними кінцевими точками може дещо знизити інформативність наведених результатів.

За результатами оцінки уповноваженим органом встановлено, що дослідження має помірну методологічну якість, його результати можуть бути безпосередньо застосовні до цільової групи пацієнтів. Результати оцінки методологічної якості відрізняються від результатів заявника, що може бути пов'язано з використанням різних інструментів оцінки методологічної якості, в свою чергу, шкала Jadad, що була використана у досьє, охоплює лише питання щодо рандомізації, засліплення, вибуття пацієнтів та не охоплює питання щодо статистичного аналізу результатів за визначеними клінічними точками.

У досьє також представлено інформацію з досліджень SHINE (2015, NCT02594124)⁹ та NURTURE (2019, NCT02386553).

Дослідження SHINE (2015, NCT02594124) є відкритим додатковим дослідженням фази III пацієнтів із СМА, які раніше брали участь у дослідженнях нусінерсену (ENDEAR, CHERISH, CS12 і CS3A). Метою даного дослідження є оцінка безпеки та переносимості, а також довгострокової ефективності інтраопераційного введення нусінерсену у пацієнтів із СМА. Дане дослідження ще триває, результати не опубліковані. Заявником зазначено, що за результати

⁸<https://www.dec.gov.ua/materials/lyst-oczinky-dosye-shhodo-provedennya-derzhavnoyi-oczinky-medychnyh-tehnologij-likarskyh-zasobiv-na-etapi-fahovoyi-ekspertyzy/?role=uaa>

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594124>

проміжного аналізу пацієнтів з початком СМА у віці до року, які перейшли з дослідження ENDEAR, відзначається поліпшення розвитку рухових функцій. Однак популяція у вказаному проміжному аналізі дослідження SHINE включає результати для дітей із СМА I типу та не відповідає популяції, що визначена у схемі PICO в досьє.

Дослідження NURTURE (2019, NCT02386553)¹⁰ є відритим міжнародним багатоцентровим непорівняльним дослідженням фази II, що триває. Дослідження проводили з метою оцінки ефективності і безпеки інтратекального застосування нусінерсену у дітей із генетично діагностованою пресимптоматичною СМА (n = 25, у т. ч. 15 осіб з двома копіями SMN2 (висока вірогідність розвитку СМА I типу) і 10 хворих з трьома копіями SMN2 (висока вірогідність СМА II типу). У досьє представлено результати проміжного аналізу даних пацієнтів (липень 2017 року), всі пацієнти були живі і не потребували штучної вентиляції легень (ШВЛ). Двоє з 15 пацієнтів з двома копіями SMN2 потребували ШВЛ упродовж ≥ 6 год/добу безперервно протягом ≥ 7 діб під час гострих оборотних респіраторних захворювань. Одне немовля з двома копіями SMN2 потребувало ШВЛ упродовж ≥ 6 год/добу безперервно протягом ≥ 1 дня; 22 учасники могли самостійно сидіти; 8 з 13 дітей могли ходити без підтримки. Середня оцінка за шкалою дитячої лікарні Філадельфії для визначення нервово-м'язових розладів у немовлят (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CHOP-INTEND) склала 58,4 бали.

Під час верифікаційного аналізу уповноваженим органом було знайдено публікацію *De Vivo D.C. et al., 2019*¹¹, у якій представлено проміжний аналіз вищезазначеного дослідження NURTURE станом на 29 березня 2019 року.

Під час останнього візиту медіана спостереження склала 2,9 роки, діти мали середній вік (діапазон) 34,8 (25,7–45,4) місяців і перевищили очікуваний вік появи симптомів СМА I або II типу; усі були живі, і ніхто не потребував трахеостомії чи постійної вентиляції легень. Чотири (16%) учасники з двома копіями SMN2 використовували респіраторну підтримку протягом ≥ 6 годин на день протягом ≥ 7 днів поспіль, яка була розпочата під час гострих оборотних респіраторних захворювань. Усі 25 учасників змогли сидіти без підтримки, 23/25 (92%) змогли ходити з допомогою, а 22/25 (88%) змогли ходити самостійно. У восьми немовлят спостерігалися побічні ефекти, які дослідники вважали, можливо, пов'язаними з нусінерсеном. За висновками авторів публікації дані результати підкреслюють важливість проактивного лікування нусінерсеном відразу після встановлення генетичного діагнозу СМА у дітей без симптомів.

Уповноважений орган зазначає, що популяція дослідження NURTURE є пацієнти із пресимптоматичною СМА та не відповідає популяції, що визначена у PICO досьє. Крім того, у листі відповіді клінічних фахівців Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України зазначено, що основними критеріями віднесення хворого зі СМА до II типу є дебют захворювання у віці між 7 та 18 місяцями та нездатність досягти можливості самостійно ходити. Кількість копій гену SMN2 або будь-які інші дослідження не є критеріями віднесення хворого до визначеного типу СМА.

Оскільки заявлений лікарський засіб застосовується для лікування орфанного (рідкісного) захворювання, заявником було проведено додатковий аналіз систематичних оглядів. До даного аналізу увійшли наступні публікації:

-Wadman R.I., et al., 2020¹² “Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III”, Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, 1 John Wiley & Sons, Ltd 1465–1858;

-Wadman R.I., et al., 2019¹³ “Drug treatment for spinal muscular atrophy type I”, Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, 12 John Wiley & Sons, Ltd 1465–1858;

-Bartels B., et al., 2019¹⁴ “Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy”, Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, 3, John Wiley & Sons, Ltd 1465–1858.

¹⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02386553>

¹¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31704158/>

¹² <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006282.pub5/full>

¹³ <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006281.pub5/full>

¹⁴ <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012120.pub2/full>

Метою систематичного огляду *Wadman R.I., et al., 2020* було оцінити, чи здатне медикаментозне лікування уповільнити або зупинити прогресування захворювання СМА II і III типів та провести оцінку безпеки такої терапії. До даного систематичного огляду включено 10 рандомізованих плацебо контрольованих досліджень різних медикаментозних методів лікування порівняно з плацебо. Результати щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки нусінерсену та фіктивної процедури (плацебо) представлено за даними дослідження *CHERISH (Mercuri, et al. 2018)*, до якого були включені 126 пацієнтів зі СМА із пізнім початком. Результати дослідження *CHERISH* були проаналізовані заявником та уповноваженим органом і представлені вище у висновку.

Метою систематичного огляду *Wadman R.I., et al., 2019* була оцінка ефективності та безпеки будь-якої медикаментозної терапії, призначеної для уповільнення або зупинки прогресування СМА I типу. Уповноважений орган зауважує, що популяція, яка була визначена даним систематичним оглядом не відповідає популяції, визначеній у досьє.

Метою систематичного *Bartels B., et. al. 2019* була оцінка впливу фізичних вправ на функціональну продуктивність у пацієнтів із СМА III типу та виявлення будь-яких побічних ефектів. Уповноважений орган зазначає, що популяція та інтервенція даного систематичного огляду не відповідає визначеній популяції та інтервенції у досьє.

Додатково в досьє представлені дані **реальної клінічної практики** застосування нусінерсену при лікуванні пацієнтів із СМА за даними двох ретроспективних досліджень.

Одноцентрове ретроспективне обсерваційне дослідження, що представлено у публікації *Rodrigo H. et al., 2021¹⁵*, мало на меті оцінити ефективність нусінерсену за аналізом моторної функції у пацієнтів із СМА II–III типу. Оцінка моторної функції проводилась за *HFMSE* або за шкалою *CHOP-INTEND* у пацієнтів із СМА типу II та III порівняно з нелікованими пацієнтами протягом щонайменше 24 місяців. До даного дослідження було включено 41 пацієнт із СМА II та III типу. У 30 пацієнтів, які отримували лікування нусінерсеном (середній вік: 10,6 років; 14 із СМА II типу), середня зміна показників від початкового рівня за *HFMSE* становила +1,47 бали (SD 0,4) та +1,60 бали (SD 0,6) після 12 та 24 місяців лікування відповідно. На противагу цьому, у контрольній групі (n = 37) (середній вік: 10,2 року; 20 із СМА II типу) середня зміна від початкового рівня за *HFMSE* склала -1,71 бали (SD = 0,02) і -3,93 бали (SD 0,55) після 12 та 24 місяців спостереження відповідно. Найтяжчі пацієнти (n = 11) показали зміну +2,37 (SD 1,13) за шкалою *CHOP-INTEND* після 12 місяців спостереження. Результати дослідження свідчать, що нусінерсен був ефективним у пацієнтів із СМА II та III типу після 24 місяців спостереження, але його вплив на моторну функцію був більшим у пацієнтів із СМА II типу. Крім того, пацієнти з меншою тривалістю захворювання показали кращу відповідь на лікування. Незважаючи на функціональне покращення або стабілізацію рухів, лікування нусінерсеном не запобігло прогресуванню сколіозу. Через те, що форми СМА з пізнім початком мають повільну прогресію, для підтвердження стабілізації або збільшення функціональності у таких пацієнтів необхідним є проведення досліджень з довшим періодом спостереження.

Ретроспективне дослідження, що представлено у публікації *Szaboa L. et al., 2020¹⁶*, було проведено з метою узагальнення досвіду щодо ефективності, безпеки та переносності нусінерсену у пацієнтів із різними типами СМА (типи I, II і III), які починали лікування нусінерсеном в Угорщині в період з квітня 2018 р. по грудень 2019 р. Оцінка моторних функцій була проведена на етапі включення, під час четвертої ін'єкції (63 день лікування) та кожні 4 місяці перед наступною ін'єкцією. До 31 грудня 2019 року терапія нусінерсеном була розпочата у 54 пацієнтів; 21 пацієнт мав СМА II типу (середнє значення $4,5 \pm 3,3$; діапазон 1,3-12 років). Шістнадцять пацієнтів із СМА II типу завершили контрольний візит на 307-й день. Середня моторна продуктивність, виміряна за *HFMSE*, значно покращилася на момент отримання четвертої ін'єкції, покращення залишалось значним під час усіх подальших оцінок. У даних

¹⁵ Rodrigo H. Mendonca, Graziela J. Polido, Ciro Matsui Jr., Andre M.S. Silva, Davi J.F. Solla, Umbertina C. Reed and Edmar Zanoteli*Department of Neurology, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil et al. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience *J Neuromuscul Dis* . 2021;8(1):101-108. doi: 10.3233/JND-200551

¹⁶ Szaboa L., Gergely A., Jakus R., Fogarasi A., Grosz Z., Judit Molnar M., Andor I., Schulcz O. et al Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients *Eur J Paediatr Neurol* . 2020 Jul; 27: 37–42. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.05.002

пацієнтів визначено збільшення балів від вихідного рівня за HFMSE на 7,2 (діапазон від -2 до 17, $p < 0,001$) та збільшення балів від вихідного рівня за RULM на 4,3 (діапазон від 2 до 9, $p = 0,031$). Найчастішими побічними ефектами були загальні симптоми, що пов'язані із проведенням люмбальної пункції: головний біль, біль у спині, блювання. За результатами даного дослідження встановлено, що у гетерогенній популяції пацієнтів із СМА типу I–II нусінерсен показав подібну ефективність та має той самий профіль безпеки та переносності, що і у клінічних випробуваннях. Клінічно та статистично значуще покращення рухових навичок також було продемонстровано у пацієнтів із СМА III типу з неоднорідним віковим розподілом.

Як зазначено у досьє, аналіз застосування нусінерсену в реальній клінічній практиці підтверджує його ефективність та безпеку в терапії хворих на СМА типу II та є послідовним з даними клінічного дослідження.

Щодо результатів аналізу безпеки заявленого лікарського засобу нусінерсену у досьє за основу також було взято результати багатоцентрового, рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження фази 3 CHERISH.

У таблиці 2 наведені дані щодо побічних реакцій (ПР), які виникали у пацієнтів із СМА з пізнім початком у групі нусінерсену та у групі контролю.

Таблиця 2. Побічні реакції, які виникали у пацієнтів із СМА з пізнім початком при застосуванні нусінерсену та у контрольній групі

ПР ¹	Група нусінерсену n = 84 (%)	Контрольна група n = 42 (%)
Будь-яка ПР	78 (93)	42 (100)
ПР, яка призвела до виходу пацієнта із дослідження	0	0
Важкі ПР	4 (5)	3 (7)
ПР середнього або важкого ступеня	39 (46)	23 (55)
Серйозні ПР ²	14 (17)	12 (29)
Серйозні ПР, які призвели до припинення лікування	0	0
Будь-які ПР з найвищою частотою виникнення ³		
Лихоманка	36 (43)	15 (36)
Інфекції ВДШ ²	25 (30)	19 (45)
Головний біль	24 (29)	3 (7)
Блювання	24 (29)	5 (12)
Біль у спині	21 (25)	0
Кашель ²	21 (25)	9 (12)
Назофарингіт ²	20 (24)	15 (36)
Серйозні ПР з високою частотою виникнення ⁴		
Пневмонія ²	2 (2)	6 (14)
Грип ²	0	2 (5)
Респіраторний дистрес-синдром ²	2 (2)	2 (5)
Каловий камінь	0	2 (5)
Дегідратація	0	2 (5)
ПР, які виникають з частотою на $\geq 5\%$ у групі нусінерсену ніж у контрольній групі ⁵		
Лихоманка	36 (43)	15 (36)
Головний біль	24 (29)	3 (7)
Блювання	24 (29)	5 (12)
Біль у спині	21 (25)	0
Епістахіс	6 (7)	0

¹Дослідники визначали важкість ПР як легкі, середньої важкості, важкі. ПР середньої важкості — явища, що призводили до дискомфорту або припиненню активності чи порушенню денної активності. Серйозними ПР були такі, що призводили до смерті або ризику смерті, госпіталізації чи подовженню госпіталізації, постійної або стійкої інвалідності, вродженої аномалії чи дефекту при народження. Повідомлення про серйозні ПР та визначення важкості кожного ПР відокремлювались і базувались на критеріях кожної з ПР. Якщо у пацієнтів відзначали декілька ПР, то повідомляли про найважчі з них.

²Згідно з Медичним словником для регуляторної діяльності (MedDRA), у кожній групі пацієнтів випадки ПР класифікували як такі, що виникали із частотою щонайменше 20 %.

³Ці випадки ПР можуть бути пов'язані із застосуванням нусінерсену.

⁴ПР, які за класифікацією MedDRA виникали щонайменше у 5 % випадків у кожній групі.

⁵ПР за класифікацією MedDRA. Випадки підраховували тільки 1 раз у кожній категорії.

Дослідники зробили висновок, що загалом частота виникнення будь-яких ПР була однаковою у групі нусінерсену та у контрольній групі (93 % проти 100 %), так само, як і ПР середнього та важкого ступенів. Серйозні ПР у групі нусінерсену відзначали у 17 % дітей, а у контрольній групі — у 29 %. Деякі ПР були пов'язані із захворюванням і не відображали ПР, пов'язані із застосуванням лікарського засобу. Випадків виходу із дослідження через ПР не було. Частота випадків лихоманки, головного болю, блювання, болю у спині та епістахісу була на 5 % вищою у групі нусінерсену порівняно з контрольною групою. Частота випадків основних ПР при застосуванні люмбальної пункції упродовж 72 год після процедури, зокрема, головного болю, болю у спині та блювання була на 5 % вищою у групі нусінерсену. Загальна частота виникнення ПР, які асоційовані з люмбальною пункцією (біль у спині, головний біль у момент пункції, блювання і нудота у момент пункції, біль у момент процедури) впродовж 24, 72, 120 та 168 год після процедури становив відповідно 9, 14, 15 і 15 % у групі нусінерсену. У групі контролю за цими показниками та у цих проміжках часу рівень ПР становив 3 %. Різниця у лабораторних показниках виявлено не було.

Заявником також були надані ПР, які виникали при застосуванні нусінерсену у пацієнтів із СМА із пізнім початком із частотою щонайменше 5 % у групі нусінерсену та щонайменше на 5 % або у 2 рази частіше ніж у контрольній групі за даними що опубліковані на сайті бази даних професійної інформації про лікарські засоби, отриманої безпосередньо від Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (U.S. Food and Drug Administration, FDA)¹⁷, таблиця 3.

Таблиця 3. ПР, які виникали із частотою щонайменше 5 % у групі нусінерсену та щонайменше на 5 % або у 2 рази частіше ніж у контрольній групі у пацієнтів із СМА із пізнім початком за даними бази даних FDA

ПР	Група нусінерсену, n = 84 (%)	Контрольна група, n = 42 (%)
Лихоманка	43	36
Головний біль	29	7
Блювання	29	12
Біль у спині	25	0
Епістахіс	7	0
Падіння	5	0
Закладеність ВДШ	5	2
Сезонна алергія	5	2

Заявником також було надано оновлюваний звіт з безпеки нусінерсену (PSUR) за звітний період з 31.05 2021 по 31.05.2022. Жодних нових рекомендацій щодо профілю ризику

¹⁷ <https://www.drugs.com/pro/spinraza.html>

нусінерсену не запропоновано. Загальна інформація про користь та ризик, отримана протягом звітного періоду, залишається позитивною з моменту виходу препарату на ринок.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України нусінерсен не включений до **14 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2022 № 1011¹⁸).

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги¹⁹ відсутні стандарти та клінічні протоколи щодо лікування СМА II типу.

У досьє представлені наступні **міжнародні клінічні рекомендації** щодо ведення пацієнтів із СМА, в яких згадується нусінерсен.

У публікаціях *Mercuri, et al. 2017²⁰* “Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care” та *Finkel R., et al. 2017²¹* “Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics” представлено **оновлення консенсусних рекомендацій Міжнародного комітету зі стандартів медичної допомоги при СМА** (The International Standard of Care Committee for Spinal Muscular Atrophy), що були опубліковані у 2007²². Дане оновлення включає 9 розділів: діагностика та генетика; фізична терапія та реабілітація; ортопедичний догляд, ріст і здоров'я кісток; лікувальне харчування; пульмонологічна допомога; невідкладна допомога в стаціонарі; ураження інших систем органів; медикаментозна лікування; етика та паліативна допомога.

Нусінерсен, для якого завершено клінічні дослідження фази III за участі пацієнтів із СМА I та II типу, на момент формулювання консенсусних рекомендацій був затверджений Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) для лікування СМА всіх типів. Хоча перші результати, про які повідомляють пацієнти і родини, є надзвичайно позитивними, з огляду на необхідність інтратекального введення нусінерсену потрібна наявність відповідної інфраструктури в лікувальних закладах для введення лікарського засобу та моніторингу після процедури.

Також у досьє представлено публікацію *Glascocka, et al., 2018²³* “Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening” у якій надано рекомендації робочої групи 15-и експертів з ведення пацієнтів із СМА щодо алгоритму лікування СМА-позитивних немовлят, виявлених за допомогою скринінгу новонароджених на основі кількості копій SMN2. Типи СМА I та II представляють переважну більшість випадків СМА і складають основну частину тих, хто має позитивний результат скринінгу на СМА і має три або менше копій гену SMN2. Робоча група одногласно рекомендує негайне лікування для таких пацієнтів для досягнення максимальної відповіді на лікування, що підтверджується позитивними результатами, отриманими у немовлят без симптомів у дослідженні NURTURE для осіб, у яких прогнозується прояв СМА за кількістю копій SMN2.

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Для оцінки ефективності витрат нусінерсену було використано методи витрати-ефективність (cost-effectiveness) та витрати-користь (cost-utility), в яких оцінювалися збережені роки життя (LYS) та додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування нусінерсену.

Фармакоеконімічні розрахунки базуються на моделі марківського ланцюга з часовим горизонтом 50 років. Протягом перших 15 місяців моделі тривалість циклу становила 3 місяці відповідно до термінів клінічної оцінки у дослідженні CHERISH (дні 92, 169, 274, 365 і 456), а

¹⁸ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

¹⁹ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

²⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29290580/>

²¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305137/>

²² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17761659/>

²³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29614695/>

наступні цикли у межах горизонту моделі тривали 1 рік. У моделі було застосовано корекцію напівциклу, а витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3%. В модель включено прямі медичні, прямі немедичні та непрямі витрати.

У кожному циклі пацієнти могли переходити до стану здоров'я, що відображає погіршення, без поліпшення, легке поліпшення та помірне поліпшення порівняно з початковим клінічним станом; до станів, які характеризують можливість пацієнта стояти/ходити з допомогою; та до станів, що відповідають СМА типу III (наприклад, стояти без допомоги та ходити без допомоги), і до стану смерті.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати фармакоеконічного аналізу нусінерсену за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<i>Оцінювана технологія:</i> нусінерсен + краща підтримуюча терапія <i>Компаратор:</i> краща підтримуюча терапія Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: пацієнти зі СМА, спричиненою мутацією в хромосомі 5q, з II типом захворювання на СМА. Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з поєдної перспективи (перспективи державного бюджету і пацієнта, що включає як бюджетні кошти, так і кошти пацієнта на оплату вартості медичних послуг та лікарські засоби, а також непрямі витрати). <i>Відповідно до Настанови, фармакоеконічний аналіз має проводитися з урахуванням можливостей та повноважень закупівельника щодо фінансування медичних технологій та послуг із державного та місцевого бюджетів, а також можливостей закладу охорони здоров'я, який зобов'язаний фінансувати медичні послуги за рахунок коштів державного та місцевого бюджетів, а також пацієнтів, з урахуванням наявності механізмів співоплати за медичні послуги (спільна перспектива державного бюджету та пацієнтів). Якщо співплата пацієнтами відсутня або незначна в порівнянні з витратами державного та місцевого бюджетів, можна скористатися лише перспективою державного та місцевого бюджетів.</i> <i>Зазначаємо, що у настанові EUnetHTA “Methods for health economic evaluations” рекомендується представляти витрати, понесені іншими секторами суспільства, наприклад, непрямі витрати, де це необхідно, у якості додаткового аналізу²⁴.</i> Часовий горизонт моделювання становить 50 років з огляду на хронічний статус захворювання, дитячий вік початку хвороби (середній вік при встановленні діагнозу — 18 місяців при СМА II типу) та очікувану тривалість життя пацієнтів із СМА в Україні. Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%.

²⁴ EUnetHTA JA2 WP 7 methodological guideline “Methods for health economic evaluations”, 2015 https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf

		<p>Дані щодо ефективності та безпеки нусінерсену: дослідження CHERISH (Mercuri, 2018)²⁵ та Zuluaga-Sanchez, 2019²⁶.</p> <p>Дані щодо смертності: Zerres, 1997²⁷ (ймовірність виживаності пацієнтів із СМА типу II до 25 року життя складала 68,5%).</p> <p>Дані щодо корисності: Zuluaga-Sanchez, 2019¹⁵.</p> <p>За результатами економічної оцінки, у межах 50-річного часового горизонту було отримано результати:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 0,585 QALY для кращої підтримуючої терапії; та 5,954 QALY для нусінерсену+краща підтримуюча терапія, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 5,37 QALY; 2) 19,3 LYS (збережені роки життя) для кращої підтримуючої терапії та 20,4 LYS (збережені роки життя) для нусінерсену+краща підтримуюча терапія, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 1,10 LYS.
3	Розрахунок витрат	<p><i>Витрати на річний курс лікування нусінерсеном для пацієнтів зі СМА II типу, спричиненою мутацією в хромосомі 5q, становлять 5 774 991,67 грн, витрати на нусінерсен+краща підтримуюча терапія становлять 5 960 274,88 грн. Витрати на річний курс застосування кращої підтримуючої терапії становлять 164 470,23 грн.</i></p> <p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● витрати на застосування лікарського засобу (нусінерсен); ● вартість діагностичних процедур, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; ● вартість курсу терапії лікарським засобом при застосуванні медичних технологій; ● вартість медичних виробів і витратних матеріалів; ● вартість підтримуючої терапії для пацієнтів із СМА; ● вартість лікування ПР з урахуванням ймовірності їх виникнення при лікуванні; ● витрати на основні клінічні втручання; ● немедичні витрати (ходунки, багатофункціональний візок та функціональне ліжко, що купують одноразово); ● непрямі витрати (державна соціальна допомога особам з інвалідністю з дитинства та дітям з інвалідністю (I група), до яких відносять пацієнтів з діагнозом СМА II типу, та збитки ВВП через втрату роботи опікунами через потребу у догляді за хворими на СМА). <p>Витрати на лікування станів були використані з доступних опублікованих тарифів:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 06.10.2021 р.;

²⁵ Mercuri E., Darras B.T., Chiriboga C.A., Day J.W., Campbell C., Connolly A.M., Iannaccone S.T., Kirschner J., Kuntz N.L., Saito K., Shieh P.B., Tulinius M., Mazzone E.S., Montes J., Bishop K.M., Yang Q., Foster R., Gheuens S., Bennett C.F., Farwell W., Schneider E., De Vivo D.C. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med, т. 378, № 7, pp. 625–635, Feb 2018.

²⁶ Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, Knight C, et al. Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden. Pharmacoeconomics. 2019;37(6):845-865. doi:10.1007/s40273-019-00769-6

²⁷ Zerres K., Rudnik-Schonebom S., Forrest E., Lusakowska A., Borkowska J., Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. Journal of the Neurological Sciences 146 (1997) 67–72.

		<ul style="list-style-type: none"> ● реєстр оптово-відпускних цін на виробі медичного призначення станом на 21.12.2016 р.; ● клінічна лікарня «Феофанія»; ● клініка «Оберіг» (якщо альтернативні ціни з державних лікарень були недоступними); ● мережа клінік «Viva» (якщо альтернативні ціни з державних лікарень були недоступними); ● інші доступні дані з відкритих джерел, в т.ч. із мережі Інтернет. <p>Заявником зазначено, що витрати на нусінерсен розраховано на підставі ціни нусінерсену, яка отримана за результатами тендеру Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації) №UA-2021-05-24-002704-с за даними системи електронних закупівель Prozofo та яка становить 2 018 421,00 грн за флакон.</p> <p><i>Звертаємо увагу, що у оновленій версії Excel моделі, наданій у відповідь на зауваження за результатами фахової експертизи, використовується ціна 1 887 252,18 грн за флакон, без зазначення джерела даних. Проте оскільки це були останні дані надані заявником, результати фармакоеконімічного аналізу представлені з використанням даної ціни, відповідно до Excel моделі.</i></p> <p>Результат моделювання: Сумарні витрати на нусінерсен+краща підтримуюча терапія на горизонт моделювання 50 років із дисконтуванням 3%: 117 642 347,65 грн. Сумарні витрати на кращу підтримуючу терапію на горизонт моделювання 50 років з дисконтуванням 3%: 2 852 787,05 грн. Різниця витрат: 114 789 560,60 грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER для нусінерсену+краща підтримуюча терапія у порівнянні із кращою підтримуючою терапією:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 21 382 340,85 грн/QALY; ● 104 193 721,03 грн/LYS. <p>Аналіз чутливості</p> <p>В досьє зазначено, що заявником був проведений багатофакторний аналіз чутливості зі зміною значень вхідних параметрів, а саме: ціна нусінерсену, ціна апарату ШВЛ та потреба у його придбанні пацієнтами/родинами пацієнтів, припинення лікування нусінерсеном пацієнтами в стані "Втрата пізніше розвинутих рухових функцій". Висновком заявника за результатами аналізу чутливості є те, що проведений аналіз чутливості виявив стійкість фармакоеконімічних розрахунків до зміни ключових параметрів моделі — ціни лікарського засобу, апарату ШВЛ і частоти купівлі апарату ШВЛ, а технологія застосування нусінерсену залишається витратно-ефективною при зміні ключових параметрів моделі у межах визначених діапазонів.</p> <p><i>Даний висновок заявника, що заявлена технологія є витратно-ефективною не є коректним, оскільки витрати на заявлену</i></p>

		<p>медичну технологію є неефективними, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.</p> <p>Проведений аналіз чутливості не відповідає рекомендованим методологічним підходам, тому неможливо підтвердити висновок заявника про фактори, які мають найбільший вплив на значення показника ICER.</p>
5	Припущення та обмеження аналізу ефективності витрат заявника	<p>1. У дослідженні CHERISH смертність не була заявлена кінцевою точкою і жоден пацієнт в групах нусінерсену і стандартної терапії не помер. Тому було зроблене припущення, що нусінерсен не буде впливати на показники виживаності пацієнтів із СМА типу II.</p> <p>2. Оскільки консультацію ортопеда проводять на 1–2-му місяці після народження дитини і коли дитина починає ходити, заявником було зроблено припущення, що у перший рік життя для хворих на СМА типу II консультації ортопеда (корекція постави, профілактика контрактур, лікування больового синдрому) будуть проводити 3 р/рік.</p> <p>3. Заявником було зроблене припущення, що основним методам ЛФК і масажу батьків будуть навчати спеціалісти вторинної ланки медичної допомоги, а у подальшому вправи та масаж будуть проводити вдома батьки дитини.</p> <p>4. З метою проведення розрахунків було зроблене припущення, що одна ПР з визначеною ймовірністю виникне принаймні 1 раз у кожного пацієнта.</p> <p>5. Оскільки у дослідженні CHERISH не досліджували застосування ШВЛ у пацієнтів із СМА типу II, на основі дослідження ENDEAR було зроблене припущення, що 22% і 32% хворих при лікуванні нусінерсеном або стандартною терапією зазнають відповідно 0,77 та 1,242 серйозної респіраторної події на рік. Було зроблене припущення, що лікування таких загострень буде проводитись у стаціонарі лікувального закладу і додатково потребуватиме рентгенографії органів грудної порожнини та інвазивної ШВЛ у стаціонарних умовах.</p> <p>6. Під час розрахунку непрямих витрат було зроблене припущення, що 79% батьків звільняться з роботи для догляду за дитиною. За оцінками експертів, очікується що застосування нусінерсену дозволить знизити рівень необхідності постійного догляду за дитиною принаймні на 30%.</p> <p>7. Під час проведення аналізу чутливості було зроблене припущення, що родиною пацієнта буде придбаний не новий апарат ШВЛ, а вживаний, оскільки в Україні існує практика передачі апаратів ШВЛ батьками пацієнтів від родини до родини, коли дитина із СМА померла або не потребує використання такого апарату в домашніх умовах.</p> <p>8. Обмеженням цього дослідження є те, що у клінічних дослідженнях застосування нусінерсену була обмежена вибірка пацієнтів, зумовлена рідкістю захворювання, відсутністю даних для моделювання та наявність припущень, відсутністю тривалого періоду спостереження за хворими, які отримують нусінерсен, і довготривалих даних щодо виживаності пацієнтів.</p> <p>9. Була проведена екстраполяція даних для показника QALY з інших країн (Швеція, Канада), оскільки показники якості життя пацієнтів в Україні недоступні та не розраховуються.</p>

Отже, за розрахунками заявника застосування нусінерсену на додаток до кращої підтримуючої терапії забезпечує додаткові 5,37 QALY та 1,10 LYS порівняно з кращою підтримуючою терапією, а додаткові витрати становлять 114 789 560,60 грн протягом 50-річного часового горизонту. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні нусінерсену на додаток до кращої підтримуючої терапії для лікування СМА, спричиненою мутацією в хромосомі 5q, для пацієнтів з II типом захворювання на СМА, становить 21 382 340,85 грн на один додатково набутий QALY та 104 193 721,03 грн на один додатково набутий LYS.

Витрати на один додатково набутий QALY є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022²⁸.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

1. Зазначаємо, що заявником у фармакоекономічну модель включено категорію непрямих витрат, а саме - державну соціальну допомогу особам з інвалідністю з дитинства та дітям з інвалідністю (I група), до яких відносять пацієнтів з діагнозом СМА II типу, та втрату ВВП через втрату роботи опікунами через потребу у догляді за хворими на СМА, що, згідно з міжнародними рекомендаціями, необхідно представляти у якості додаткового аналізу.

Виключення з моделі фармакоекономічного аналізу усіх непрямих витрат призведе до того, що значення ICER незначно зросте. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати залишаться неефективними - більше 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

2. Фармакоекономічну модель побудовано із часовим горизонтом, що становить 50 років, проте не всі пацієнти проходять через усі стани в моделі на кінець часового горизонту. Таким чином, обраний часовий горизонт не відповідає методології проведення фармакоекономічного моделювання, оскільки, відповідно до Настанови, обрана довжина часового горизонту має відповідати характеру перебігу захворювання (гострий чи хронічний) та фіксувати зміни в стані здоров'я пацієнта протягом часу, достатнього для оцінки таких змін в повному обсязі. Зазначаємо, що тривалість часового горизонту також не була врахована в проведеному заявником аналізі чутливості, що не дозволяє усунути невизначеність щодо даного вхідного параметру фармакоекономічної моделі.

3. У наданій фармакоекономічній моделі було застосовано корекцію напівциклу для показників витрат та корисності, зважаючи на тривалість циклу, що становить 1 рік, і часовий горизонт 50 років. Проведений аналіз чутливості не відповідає рекомендованим методологічним підходам, оскільки враховує присвоєння 1/2 значення витрат та результатів (QALY) лише на 365 день. Проведення корекції напівциклу відповідно до методологічних підходів призведе до того, що ICER незначно зросте.

4. У пункті 7.23 досьє вказано, що при побудові моделі та виконанні фармакоекономічного аналізу було з'ясовано, що кілька параметрів мають істотний вплив на результати дослідження, а саме: ціна нусінерсену, ціна апарату ШВЛ та потреба у його придбанні пацієнтами/родинами пацієнтів. Заявником було зазначено, що вибір ключових параметрів моделі обґрунтований результатами проведеного аналізу витрат та частки визначених витрат в загальній структурі витрат, відтак, ціна лікарського засобу нусінерсен, вартість апарату ШВЛ були визначені ключовими параметрами моделі. Звертаємо увагу, що аналіз чутливості необхідно проводити для тих вхідних параметрів, для яких значення неточності оцінки є найбільшими, а також вхідних параметрів, що мають найбільший вплив на результат, що не обмежується лише часткою визначених витрат в загальній структурі

²⁸ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

витрат, а має включати також дані щодо клінічної ефективності, безпеки, часовий горизонт моделі тощо.

За додатковим запитом уповноваженого органу не було проведено ймовірнісний аналіз чутливості, тому наразі неможливо підтвердити висновок заявника про фактори, які мають найбільший вплив на значення показника ICER.

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету нусінерсену на додаток до кращої підтримуючої терапії порівняно із кращою підтримуючою терапією на підставі недисконтованих змодельованих прямих медичних та немедичних витрат, а також непрямих витрат на рік лікування.

Для розрахунку кількості пацієнтів зі СМА II типу, спричиненою мутацією в хромосомі 5q, заявником було зазначено дані з реєстру ХБФ «Діти зі СМА». За даними заявника, станом на квітень 2021 року у цьому реєстрі міститься запис про 244 пацієнта, з них 220 осіб із підтвердженням ДНК аналізом: СМА типу II — 151 осіб.

Уповноваженим органом було встановлено, що дані у досє щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі представлені не послідовно з фармакоекономічною моделлю, оскільки кількість пацієнтів, використана для розрахунків для аналізу впливу на показники бюджету становить 168 осіб, що є вищою. Оскільки заявником під час надання відповідей на зауваження за результатами проведеної фахової експертизи було оновлено Excel модель, проте не було оновлено досє, дані у висновку представлено відповідно до останніх оновлених даних, тобто відповідно до Excel моделі.

Заявником вказується, що оскільки в умовах відсутності офіційних статистичних даних щодо захворюваності та поширеності в Україні СМА неможливо визначити тенденцію щодо збільшення (або зменшення) таких хворих за останні роки, було зроблене припущення, що кількість пацієнтів в межах визначеного часового горизонту аналізу впливу на бюджет не зміниться.

У таблиці 5 наведено кількість пацієнтів без урахування показників смертності. Показники смертності були розраховані заявником під час моделювання Маркова та враховані у дані щодо витрат на всю популяцію пацієнтів.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Цільова популяція пацієнтів зі СМА II типу, спричиненою мутацією в хромосомі 5q	168	168	168	168	168
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують кращу підтримуючу терапію	168	168	168	168	168
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0	0	0	0	0

нусінерсен на додаток до кращої підтримуючої терапії					
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують кращу підтримуючу терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб нусінерсен на додаток до кращої підтримуючої терапії	168	168	168	168	168
Витрати на заявлену когорту пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без нусінерсену, грн	17 673 035,88	17 673 035,88	17 673 035,88	17 673 035,88	17 673 035,88
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з нусінерсеном, грн	733 615 159,33	733 615 159,33	733 615 159,33	733 615 159,33	733 615 159,33
• з них витрати на нусінерсен, грн	714 756 699,73	714 756 699,73	714 756 699,73	714 756 699,73	714 756 699,73
Додатковий вплив на бюджет, грн	715 942 123,46	715 942 123,46	715 942 123,46	715 942 123,46	715 942 123,46

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при додаванні нусінерсену до кращої підтримуючої терапії вплив на бюджет з першого по п'ятий рік буде великим (понад 100 млн грн) та у чотири рази перевищуватиме рекомендоване порогове значення ступеня фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн. Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") становитимуть 88 365 179,38 грн, а при додаванні нусінерсену ("новий сценарій") – 3 668 075 796,66 грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів становитимуть 715 942 123,46 грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу нусінерсен потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі 3 579 710 617,28 грн.

Зазначаємо, що під час проведення аналізу впливу на показники бюджету у сценарії поступового 5%-го переходу на додавання нусінерсену до кращої підтримуючої терапії (до максимального покриття у розмірі 20% на 5 рік) заявником було некоректно розраховано витрати, оскільки при збільшенні відсотку покриття витрати для нових пацієнтів мали б дорівнювати змодельованим витратам на перший рік, а не середнім змодельованим витратам на один рік. Зважаючи на методологічно некоректні розрахунки, а також те, що даний новий

сценарій не передбачає покриття 100% пацієнтів заявленою інтервенцією протягом п'ятирічного часового горизонту, даний сценарій не був представлений у висновку.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

1. У проведеному аналізі впливу на показники бюджету представлено і розраховано, що витрати на кожен рік прогнозування дорівнюватимуть середнім змодельованим витратам на рік на одного пацієнта. Звертаємо увагу, що такий підхід є некоректним, оскільки витрати у перший рік прогнозування мають дорівнювати змодельованим витратам лише на перший рік, помноженим на розраховану когорту для першого року. На другий рік прогнозування витрати на когорту дорівнюватимуть змодельованим витратам на перший рік, помноженим на нових пацієнтів, що розпочали лікування у другому році, плюс витрати на когорту пацієнтів із першого року, які продовжують лікування у другому році, що дорівнюватимуть змодельованим витратам на другий рік, помноженим на розраховану когорту із першого року, і так далі на кожен рік прогнозування.

2. В аналізі впливу на показники бюджету заявником було включено непрямі витрати, що є методологічно некоректним підходом відповідно до міжнародних підходів до проведення аналізу впливу на показники бюджету, зокрема методології Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень ISPOR²⁹. У разі виключення непрямих витрат за умови використання підходу до розрахунків, що був використаний заявником, вплив на показники бюджету у сценарії без нусінерсену ("діючий сценарій") становитиме 5 597 912,28 грн, а при додаванні нусінерсену до кращої підтримуючої терапії ("новий сценарій") становитиме 723 620 634,28 грн, додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів на кожен окремий рік прогнозування збільшаться до 718 022 722,00 грн, а додаткові сукупні витрати на 5 років становитимуть 3 590 113 610,00 грн.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

У досьє аналіз порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу нусінерсену для лікування пацієнтів із СМА II типу спричиненою мутацією в хромосомі 5q представлено порівняно зі стандартною кращою підтримуючою терапією (плацебо). Вибір стандартної кращої підтримуючої терапії у якості компаратора для лікування пацієнтів зі СМА II типу у досьє є прийнятним та коректним.

Інформації про наявність клінічних переваг застосування нусінерсену порівняно зі стандартною кращою підтримуючою терапією (плацебо), надані заявником коректно.

Дані щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу нусінерсену порівняно зі стандартною кращою підтримуючою терапією (плацебо) представлено у досьє за результатами єдиного багаточентрового, рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження фази 3 CHERISH, описаного у публікації *Mercuri, et al. 2018*. Метою дослідження було оцінити ефективність та безпеку нусінерсену у дітей зі СМА із пізнім початком (англ. later-onset SMA). До дослідження CHERISH було включено 126 пацієнтів із СМА, які мали прояв симптомів після 6-місячного віку, мали здатність сидіти самостійно, але в анамнезі не мали здатності самостійно ходити (88% пацієнтів мали 3 копії гену SMN2). Дослідження було сплановано з 4-тижневим скринінговим періодом, 9-місячним періодом лікування та 6-місячним періодом подальшого спостереження.

Варто зауважити, що у даному дослідженні 12 мг нусінерсену вводили інтратекально на 1, 29 і 85 день, а підтримуючу дозу вводили на 274 день. Така кратність введення не відповідає кратності введення, що зазначена в інструкції для медичного застосування нусінерсену, що затверджена наказом МОЗ України від 11.01.2020 №41³⁰, оскільки відповідно до інструкції

²⁹ Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, Orlewska E, Penna P, Rodriguez Barrios JM, Shau WY. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014 Jan-Feb;17(1):5-14. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.2291. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24438712.

³⁰ <http://www.drlz.com.ua/>

інтервали між введеннями є коротшими: 4 дози насичення у 0, 14, 28 та 63 день, після цього один раз на 4 місяці слід вводити підтримувальну дозу.

За результатами дослідження нусінерсен порівняно з контролем (фіктивною процедурою) мав статистично значущу перевагу щодо зміни значення у балах за розширеною шкалою оцінки моторних функцій Хаммерсміта (Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded, HFMSE) за методом найменших квадратів від початкового рівня до 15 місяців (проміжний аналіз - середня різниця у зміні складала 5,9 балів; 95 % CI 3,7-8,1, $p < 0,001$; фінальний аналіз - середня різниця у зміні складала 4,9 бали; 95 % CI 3,1-6,7). Статистично значуща різниця на користь нусінерсену порівняно з контролем продемонстрована і за відсотком дітей, які на 15-му місяці мали збільшення значень балів за HFMSE щонайменше на 3 бали (57 % проти 26 %; OR 6, 95 % CI 2; 15; $p < 0,001$).

Відсоток дітей, які досягли хоча б однієї нової рухової навички за ВООЗ значно не відрізнявся між групою нусінерсену та контрольною групою (20 % і 6 % відповідно, $p = 0,08$). Оскільки відповідно до протоколу дослідження у випадку статично незначущого результату за вторинною кінцевою точкою усі наступні кінцеві точки не вважатимуться статистично значущими, тому за наступними вторинними кінцевими точками статистично значущої різниці між групами не було: зміна від початкового рівня в кількості досягнутих основних моторних навичок за ВООЗ (середня різниця між групами 0,4, 95% CI 0,2; 0,7); зміна від початкового рівня у балах за модулем оцінки моторної функції верхніх кінцівок (середня різниця між групами 3,7, 95% CI 2,3; 5); відсоток дітей, які досягли здатності стояти самостійно (середня різниця між групами -1%, 95% CI -22; 19); відсоток дітей, які досягли здатності ходити з підтримкою (середня різниця між групами 2, 95% CI -19; 22).

За результатами аналізу підгруп з врахуванням кількості копій гену SMN2 перевага нусінерсену порівняно з контролем щодо зміни у балах за HFMSE від початкового рівня до 15-го місяця спостерігалась незалежно від кількості копій гену SMN2.

Однією із визначених кінцевих точок у досьє за схемою PICO є виживаність та смертність. Результати за даними клінічними точками у досьє не представлені. Протягом 15 місяців дослідження CHERISH жоден пацієнт не помер.

Безпека у досьє представлена за даними дослідження CHERISH та за даними, що опубліковані на сайті бази даних професійної інформації про лікарські засоби, отриманої безпосередньо від Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (U.S. Food and Drug Administration, FDA). Загалом частота виникнення будь-яких побічних реакцій була однаковою у групі нусінерсену та у контрольній групі (93 % проти 100 %), так само, як і побічних реакцій середнього та важкого ступенів. Частота випадків лихоманки, головного болю, блювання, болю у спині та епістахісу була на 5 % вищою у групі нусінерсену порівняно з контрольною групою. Частота побічних реакцій пов'язаних із люмбальною пункцією упродовж 72 год після процедури, зокрема головного болю, болю у спині та блювання була на 5 % вищою у групі нусінерсену. Жоден пацієнт не вийшов з дослідження через побічні реакції.

При проведенні фармакоеконічного аналізу були взяті показники щодо побічних реакцій, які виникали із частотою щонайменше 5 % у групі нусінерсену та щонайменше на 5 % або у 2 рази частіше ніж у контрольній групі у пацієнтів із СМА із пізнім початком за даними FDA, що є прийнятним в рамках проведення державної ОМТ лікарського засобу нусінерсен за визначеним показанням, оскільки дані щодо побічних реакцій із сайту FDA були отримані із дослідження CHERISH.

Заявником також було надано оновлюваний звіт з безпеки нусінерсену (PSUR). Загальна інформація про користь та ризик, отримана протягом звітного періоду з 31.05 2021 по 31.05.2022, залишається позитивною з моменту виходу препарату на ринок.

Додатково в досьє представлені дані реальної клінічної практики застосування нусінерсену при лікуванні пацієнтів із СМА за даними двох ретроспективних досліджень (Rodrigo H. et al., 2021 та Szabo L. et al., 2020). Аналіз застосування нусінерсену в реальній клінічній практиці підтверджує його ефективність (щодо моторної функції за HFMSE, CHOP-

INTEND, RULM) та безпеку в терапії хворих на СМА типу II та є послідовним з даними клінічного дослідження.

Дані щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі представлені не послідовно з аналізом впливу на показники бюджету.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування нусінерсену має додану корисність, проте є більш витратним, порівняно з кращою підтримуючою терапією, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення, тобто такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Описані у підпункті 3 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER), проте витрати залишаться неефективними та перевищуватимуть показник 5 ВВП на душу населення.

На підставі розрахунків, наданих заявником та враховуючи фактори описані в підпункті 4 пункту 3 Висновку, уповноваженим органом було встановлено, що щорічний вплив на бюджет закупівлі нусінерсену буде великим відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році та у чотири рази перевищуватиме порогове значення ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн. Також потрібно врахувати, що розмір цільової популяції є одним із факторів невизначеності щодо результатів аналізу впливу на показники бюджету через відсутність даних медичної статистики, тому кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування нусінерсеном, потенційно може змінитись, проте вплив на бюджет, відповідно до актуалізованих даних рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні, залишиться великим.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну ОМТ для лікарського засобу нусінерсен, розчин для ін'єкцій, 2,4 мг/мл, у флаконі - 12 мг, по 5 мл у флаконі, за показанням для лікування СМА, спричиненою мутацією в хромосомі 5q, для пацієнтів з II типом захворювання на СМА щодо можливості включення до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, а також для закупівлі структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу нусінерсену та стандартної кращої підтримуючої терапії (плацебо) представлена у досьє за результатами єдиного багатоцентрового, рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження фази 3 CHERISH, описаного у публікації *Mercuri, et al. 2018*. До дослідження було включено 126 пацієнтів із СМА із пізнім початком (англ. later-onset SMA), які мали прояв симптомів після 6-місячного віку, мали здатність сидіти самостійно, але в анамнезі не мали здатності самостійно ходити (88% пацієнтів мали 3 копії гену SMN2).

Дослідження було сплановано з 4-тижневим скринінговим періодом, 9-місячним періодом лікування та 6-місячним періодом подальшого спостереження.

За результатами дослідження CHERISH встановлено, що нусінерсен порівняно з контролем (фіктивною процедурою) мав статистично значущу перевагу щодо зміни значення балів за HFMSE за методом найменших квадратів від початкового рівня до 15 місяців (проміжний аналіз - середня різниця у зміні складала 5,9 балів; 95 % CI 3,7-8,1, $p < 0,001$; фінальний аналіз - середня різниця у зміні складала 4,9 бали; 95 % CI 3,1-6,7). Статистично значуща різниця на користь нусінерсену порівняно з контролем продемонстрована і за відсотком дітей, які на 15-му місяці мали збільшення значень балів за HFMSE щонайменше на 3 бали (57 % проти 26 %; OR 6, 95 % CI 2; 15; $p < 0,001$).

Відсоток дітей, які досягли хоча б однієї нової рухової навички за ВООЗ значно не відрізнявся між групою нусінерсену та контрольною групою (20 % і 6 % відповідно, $p = 0,08$). За наступними вторинними кінцевими точками статистично значущої різниці між групами не було: зміна від початкового рівня в кількості досягнутих основних моторних навичок за ВООЗ (середня різниця між групами 0,4, 95% CI 0,2; 0,7); зміна від початкового рівня у балах за RULM (середня різниця між групами 3,7, 95% CI 2,3; 5); відсоток дітей, які досягли здатності стояти самостійно (середня різниця між групами -1%, 95% CI -22; 19); відсоток дітей, які досягли здатності ходити з підтримкою (середня різниця між групами 2, 95% CI -19; 22). Протягом 15 місяців дослідження жоден пацієнт не помер.

За результатами аналізу підгруп з врахуванням кількості копій гену SMN2 перевага нусінерсену порівняно з контролем щодо зміни у балах за HFMSE від початкового рівня до 15-го місяця спостерігалась незалежно від кількості копій гену SMN2.

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу представлені за даними дослідження CHERISH та за даними, що опубліковані на сайті бази даних професійної інформації про лікарські засоби, отриманої безпосередньо від Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (U.S. Food and Drug Administration, FDA). Загалом частота виникнення будь-яких ПР була однаковою у групі нусінерсену та у контрольній групі (93 % проти 100 %), так само, як і ПР середнього та важкого ступенів. Частота випадків лихоманки, головного болю, блювання, болю у спині та епістахісу була на 5 % вищою у групі нусінерсену порівняно з контрольною групою. Частота побічних реакцій пов'язаних із люмбальною пункцією упродовж 72 год після процедури, зокрема головного болю, болю у спині та блювання була на 5 % вищою у групі нусінерсену. Жоден пацієнт не вийшов з дослідження через побічні реакції. За даними PSUR (31.05.2021-31.05.2022) загальна інформація про користь та ризик залишається позитивною з моменту виходу препарату на ринок.

Аналіз застосування нусінерсену в реальній клінічній практиці (Rodrigo H. et al., 2021 та Szaboa L. et al., 2020) підтверджує його ефективність та безпеку в терапії хворих на СМА типу II та є послідовним з даними клінічного дослідження.

За результатами розрахунків заявника додавання нусінерсену до кращої підтримуючої терапії забезпечує додаткові 5,37 QALY та 1,10 LYS порівняно із кращою підтримуючою терапією. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (117 642 347,65 грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (2 852 787,05 грн) у 41 раз для пацієнтів зі СМА II типу, спричиненою мутацією в хромосомі 5q. При додаванні нусінерсену до кращої підтримуючої терапії додаткові витрати на одного пацієнта становлять 104 193 721,03 грн/LYS та 21 382 340,85 грн/QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показників ефективності витрат ICER перевищують показник 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Враховуючи фактори, описані в підпункті 4 пункту 3 Висновку, уповноваженим органом було встановлено, що вплив на бюджет порівняно з рекомендованою шкалою оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 в сценарії повного переходу буде великим у кожен із п'яти років прогнозування (перевищуватиме 100 млн грн) та буде перевищувати значення порогу ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн, у 4 рази у кожен із п'яти років аналізу.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо включення лікарського засобу нусінерсен до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, а також для закупівлі структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій для лікування пацієнтів зі СМА II типу, спричиненою мутацією в хромосомі 5q, відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарських засобів до (з) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я встановлено:

- наявність консенсусних рекомендацій (2017 рік) щодо введення пацієнтів із СМА, в яких описані рекомендації щодо фізіотерапії та реабілітації; ортопедичного догляду; лікувального харчування; пульмонологічної допомоги; невідкладної допомоги в стаціонарі; ведення та лікування ураження інших систем органів; медикаментозного лікування; паліативної допомоги. На момент формулювання консенсусних рекомендацій нусінерсен для лікування СМА всіх типів затверджений Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA);

- за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності нусінерсен порівняно з стандартною кращою підтримуючою терапією (плацебо) мав статистично значущу перевагу щодо зміни значення у балах за розширеною шкалою оцінки моторних функцій Хаммерсміта (Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded, HFMSE) за методом найменших квадратів від початкового рівня до 15 місяців (проміжний аналіз - середня різниця у зміні складала 5,9 балів; 95 % CI 3,7-8,1, $p < 0,001$; фінальний аналіз - середня різниця у зміні складала 4,9 бали; 95 % CI 3,1-6,7) та за відсотком дітей, які на 15-му місяці мали збільшення значень балів за HFMSE щонайменше на 3 бали (57 % проти 26 %; OR 6, 95 % CI 2; 15; $p < 0,001$); статистично значущої різниці між нусінерсеном та контролем (фіктивною процедурою) не було виявлено за відсотком дітей, які досягли хоча б однієї нової рухової навички за ВООЗ (20 % і 6 % відповідно, $p = 0,08$); за зміною від початкового рівня в кількості досягнутих основних моторних навичок за ВООЗ (середня різниця між групами 0,4, 95% CI 0,2; 0,7); за зміною від початкового рівня у балах за модулем оцінки моторної функції верхніх кінцівок (середня різниця між групами 3,7, 95% CI 2,3; 5); за відсотком дітей, які досягли здатності стояти самостійно (середня різниця між групами -1%, 95% CI -22; 19) та за відсотком дітей, які досягли здатності ходити з підтримкою (середня різниця між групами 2, 95% CI -19; 22); за результатами аналізу підгруп з врахуванням кількості копій гену SMN2 перевага нусінерсену порівняно з контролем щодо зміни у балах за HFMSE від початкового рівня до 15-го місяця спостерігалась незалежно від кількості копій гену SMN2; протягом 15 місяців дослідження жоден пацієнт не помер;

- за результатами аналізу порівняльної безпеки нусінерсену та стандартної кращої підтримуючої терапії (плацебо) встановлено: частота виникнення будь-яких побічних реакцій була однаковою у групі нусінерсену та у контрольній групі (93 % проти 100 %), так само, як і побічних реакцій середнього та важкого ступенів; частота випадків лихоманки, головного болю, блювання, болю у спині та епістахісу була на 5 % вищою у групі нусінерсену порівняно з контрольною групою; частота побічних реакцій пов'язаних із люмбальною пункцією упродовж 72 год після процедури, зокрема головного болю, болю у спині та блювання була на 5 % вищою у групі нусінерсену; жоден пацієнт не вийшов з дослідження через побічні реакції;

- результати аналізу ефективності витрат при додаванні нусінерсену до кращої підтримуючої терапії порівняно із кращою підтримуючою терапією свідчать, що витрати на заявлену медичну технологію є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення інкрементального показника ефективності витрат ICER (21 382 340,85 грн/QALY) перевищує показник 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) у 32 рази;

- аналіз впливу на показники бюджету показав, що порівняно з рекомендованою шкалою оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році вплив на бюджет в сценарії повного переходу буде великим у кожен із п'яти років

прогнозування (перевищуватиме 100 млн грн) та буде перевищувати значення порогу ступеня фінансової доступності, що становить 176 млн грн, у 4 рази у кожен із п'яти років аналізу;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки» лікування рідкісних (орфанних) захворювань не включено до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я. СМА та споріднені синдроми (МКХ-10 - G12) внесено до “Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування”, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.10.2014 № 778, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України від 13.11.2014 за № 1439/26216);

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними реєстру Громадської організації “Харківський Благодійний Фонд «Діти зі спінальною м'язовою атрофією»” станом на квітень 2021 року міститься запис про 244 пацієнта, з них 220 осіб із підтвердженим ДНК аналізом: СМА типу I – 24 хворих, СМА типу II – 151, СМА типу III – 45 осіб; за даними клінічних фахівців за останні 5 років захворюваність на СМА зростала, реєстрація випадків в реєстрі мала таку динаміку: 2022 р. - 7 пацієнтів, 2021 р. - 17, 2020 р. - 40, 2019 р. - 22, 2018 р. - 20);

- заявлена орієнтовна потреба в лікарському засобі нусінерсен відповідно до інформації з досьє на 2023 рік становитиме 168 пацієнтів зі СМА II типу;

- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу нусінерсен відсутні.

Слід відзначити, що необхідно враховувати особливості способу застосування заявленого лікарського засобу, а саме інтратекальне введення за допомогою люмбальної пункції. Згідно з інструкцією для медичного застосування нусінерсену, затвердженої наказом МОЗ України від 11.01.2020 №41, процедура люмбальної пункції супроводжується ризиком виникнення побічних реакцій (наприклад, головний біль, біль у спині, блювання) та може зумовити потенційні складності при введенні лікарського засобу пацієнтам у ранній віковій категорії та пацієнтам зі сколіозом. Для полегшення введення лікарського засобу може бути використано ультразвуковий контроль або інші методи візуалізації. З огляду на зазначені особливості введення нусінерсену, для належного проведення лікування пацієнтів зі СМА II типу потрібна наявність відповідної інфраструктури в лікувальних закладах для введення лікарського засобу та моніторингу після процедури.

Клінічні фахівці зазначають, що незалежно від того, чи отримує пацієнт із СМА етіопатогенетичне медикаментозне лікування, належна підтримуюча терапія, що включає контроль симптомів і профілактику ускладнень разом із забезпеченням психологічного й соціального добробуту, є основою для досягнення найкращої можливої якості життя.

Зауважуємо, що епідеміологічні дані мають ознаку невизначеності, а орієнтовна кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу, потенційно може змінитись.

Отже, застосування нусінерсену має додану клінічну користь для пацієнтів із СМА II типу (як за даними клінічного дослідження, так і за даними реальної клінічної практики), однак наразі відсутні результати щодо довгострокової клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу, витрати за заявленою ціною на нусінерсен є неефективними у порівнянні з кращою підтримуючою терапією.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу нусінерсен для лікування пацієнтів зі СМА II типу, спричиненою мутацією в хромосомі 5q, для зниження ціни до економічно доцільного рівня та рекомендовано провести накопичення даних про ефективність лікарського засобу шляхом збору та моніторингу реальних даних щодо кількості пацієнтів та показників ефективності лікування із подальшим аналізом за визначений період. З метою досягнення економічної доцільності застосування нусінерсену на рівні рекомендованого порогу готовності платити для України рекомендованим є зниження ціни на заявлений

лікарський засіб не менш ніж на 98,4% та 97,1% від ціни, використаної заявником для розрахунків (відповідно до аналізу “витрати-користь”), до рівня 30 972,75 грн та 54 313,93 грн відповідно до порогу на рівні 3 ВВП та 5 ВВП на душу населення за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні (3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн та 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн).

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу.

Відповідно до п. 21 Порядку висновків уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.