Prijevod sažetka izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni zemalja članica Europske unije

Onasemnogen abeparvovek (Itvisma®)

za liječenje 5q spinalne mišićne atrofije (SMA) s bialelnom mutacijom gena za protein preživljenja motoričkih neurona 1 (*SMN1*), u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih

Verzija 1.0

Zagreb, 2026.

Ovaj dokument predstavlja prijevod sažetka izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni zemalja članica Europske unije (engl. Joint Clinical Assessment, JCA) provedene u skladu s Uredbom (EU) 2021/2282 Europskog parlamenta i Vijeća od 15. Prosinca 2021. o procjeni zdravstvenih tehnologija (engl. Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU): "Joint Clinical Assessment Summary Report Onasemnogene abeparvovec (Itvisma®)"

Izvješće je odobrila Koordinacijska skupina država članica za procjenu zdravstvenih tehnologija 16. srpnja 2026. godine.

Preporučeni način citiranja:

Prijevod sažetka izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni (engl. Joint Clinical Assessment, JCA), Onasemnogen abeparvoveka (Itvisma®) Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2026.

Izvorni dokument na engleskom jeziku dostupan je putem poveznice:
https://health.ec.europa.eu/publications/joint-clinical-assessment-report-onasemnogene-abeparvovec-itvisma_en

Popis kratica	
ATC	Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija (engl. anatomical therapeutic chemical)
BSC	Najbolja potporna skrb (engl. Best supportive care)
CFB	Promjena u odnosu na početnu vrijednost (engl. Change from baseline)
CGI-I/C	Ljestvica ukupnog kliničkog dojma o poboljšanju/promjeni (engl. Clinical Global Impressions Scale - Improvement/Change)
CHMP	Odbor za lijekove za humanu uporabu (engl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
CHOP-INTEND	Test neuromuskularnih poremećaja u dojenčadi Dječje bolnice u Philadelphiji (engl. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)
CI	Interval pouzdanosti (engl. Confidence Interval)
CSR	Izvješće o kliničkom ispitivanju (engl. Clinical Study Report)
DMT	Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. Disease Modifying Therapy)
EEA	Europski gospodarski prostor (engl. European Economic Area)
EMA	Europska medicinska agencija (engl. European Medicines Agency)
EU	Europska unija (engl. European Union)
ESS	Efektivna veličina uzorka (engl. Effective Sample Size)
FA	Procjena izvedivosti (engl. Feasibility Assessment)
FAS	Skup za potpunu analizu (engl. Full analysis set)
HFMSE	Hammersmithova proširena ljestvica za ocjenu motoričke funkcije (engl. Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded
HTA	Procjena zdravstvenih tehnologija (engl. Health Technology Assessment)
HTACG	Koordinacijska skupina država članica za procjenu zdravstvenih tehnologija (engl. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment)
HTAR	Uredba (EU) 2021/2282 Europskog parlamenta i Vijeća od 15 prosinca 2021. o procjeni zdravstvenih tehnologija i izmjeni Direktive 2011/24/EU (engl. Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health

	technology assessment and amending Directive 2011/24/EU (OJ L 458, 22.12.2021, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj)
HTD	Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. Health Technology Developer)
IPD	Podaci o pojedinačnim bolesnicima (engl. Individual Patient Data)
IR	Provedbena Uredba Komisije (EU) 2024/1381 od 23. svibnja 2024. o utvrđivanju, u skladu s Uredbom (EU) 2021/2282 o procjeni zdravstvenih tehnologija, postupovnih pravila za interakciju tijekom, razmjenu informacija o i sudjelovanje u pripremi i ažuriranju zajedničkih kliničkih procjena lijekova za humanu uporabu na razini Unije, kao i predložaka za navedene zajedničke kliničke procjene
IT	Intratekalna primjena (engl. Intrathecal)
ITC	Neizravna usporedba liječenja (engl. Indirect Treatment Comparison)
ITT	Načelo namjere liječenja (engl. Intention-to-treat)
IV	Intravenozna primjena (engl. Intravenous)
JCA	Zajednička klinička procjena (engl. Joint clinical assessment)
JSC	Zajedničko znanstveno savjetovanje (engl. Joint Scientific Consultation)
LSM	Srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (engl. Least Squares Mean)
MAIC	Prilagođena neizravna usporedba (engl. Matched Adjusted Indirect Comparison)
MCID	Minimalna klinički važna razlika (engl. Minimal Clinically Important Difference)
ML-NMR	Mrežna meta-regresijska analize na više razina (engl. multilevel network meta-regression, ML-NMR)
OA	Onasemnogen abeparvovek (engl. Onasemnogene abeparvovec)
PICO	Skup parametara za zajedničku kliničku procjenu (JCA) koji obuhvaća: populaciju bolesnika –intervenciju(-e) – tehnologiju(-e) usporedbe – zdravstvene ishode (engl. A set of parameters for the JCA comprising: Patient Population – Intervention(s) – Comparator(s) – Health Outcomes)
RCT	Randomizirano kontrolirano ispitivanje (engl. Randomised Controlled Trial)
RoB	Rizik od pristranosti (engl. Risk of Bias)

RULM	Revidirani modul za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. Revised Upper Limb Module, RULM)
SLD	Zbirni podaci (engl. Summary Level Data)
SMA	Spinalna mišićna atrofija (engl. Spinal Muscular Atrophy)
SMN	Protein preživljenja motoričkih neurona (engl. Survival Motor Neuron)
SMN1	Gen koji kodira protein preživljenja motoričkih neurona 1 (engl. Survival Motor Neuron 1)
SMN2	Gen koji kodira protein preživljenja motoričkih neurona 2 (engl. Survival Motor Neuron 2)
SmPC	Sažetak opisa svojstava lijeka (engl. Summary of Product Characteristics)
SOC	Klasa organskih sustava (engl. System Organ Class)
STEAE	Ozbiljan štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Serious Treatment-Emergent Adverse Event)
TEAE	Štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Treatment-Emergent Adverse Event)
TEM	Modifikator učinka liječenja (engl. Treatment Effect Modifier)
vg/mL	Vektorski genom po mililitru (engl. Vector genomes per milliliter)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)

Sadržaj:

Popis kratica....3

Sadržaj....6

Popis tablica....7

1. Sažetak Izvješća zajedničke kliničke procjene....9

1.1. Uvod....9

1.2. Opseg procjene....10

1.3. Uključenost bolesnika, kliničkih stručnjaka i ostalih stručnjaka....17

1.4. Rezultati....18

1.4.1. Rezultati za populaciju bolesnika 1 (cjelokupna navedena indikacija)……...18

1.4.2. Rezultati za populaciju bolesnika 2 (Bolesnici u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1*, tjelesne mase ≤ 13,5 kg i s ≤ 3 kopije gena *SMN2)*……45

1.4.3. Rezultati za populaciju bolesnika 4 (Bolesnici u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1*, te s ≤ 4 kopije gena *SMN2)*…….45

1.4.4. Rezultati za populaciju bolesnika 5 (Bolesnici koji ne mogu samostalno hodati (neambulantni bolesnici) u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena SMN1 te s ≤ 4 kopije gena *SMN2)*……..…….45

1.4.5. Rezultati za populaciju bolesnika 6 (Bolesnici u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1*, s ≥ 4 kopije gena *SMN2* te sa spinalnom mišićnom atrofijom tipa 2, tipa 3, tipa 4 ili spinalnom mišićnom atrofijom neodređenog tipa) …….45

1.4.6. Rezultati za populaciju bolesnika 7 (Bolesnici u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1* i s ≥ 4 kopije gena *SMN2)*……..45

2. Literatura…….46

Popis tablica

Tablica 1: Osnovna svojstva lijeka koji je predmet procjene…….....10

Tablica 2: Opseg procjene i pregled dostavljenih podataka prema pojedinom PICO-u ……..11

Tablica 3: Opseg procjene - ishodi…….....14

Tablica 4: Opseg procjene - analiza podskupina…….....15

Tablica 5: Podaci o uključenim bolesnicima, kliničkim stručnjacima i drugim relevantnim stručnjacima……...18

Tablica 6: Rezultati relativne učinkovitosti - neizravna usporedba: prilagođena neizravna usporedba liječenja sa zajedničkim komparatorom (usidrena MAIC) onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT; Itvisma®) iz ispitivanja STEER i nusinersena (Spinraza®) iz ispitivanja CHERISH – promjena u odnosu na početnu vrijednost (CFB) rezultata na Hammersmithovoj proširenoj ljestvici za ocjenu motoričke funkcije (HFMSE) i Revidiranom modulu za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (RULM) [PICO1]……...20

Tablica 7: Ishodi vezani uz sigurnost – neizravna usporedba - prilagođena neizravna usporedba liječenja sa zajedničkim komparatorom (sidrena MAIC) onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT; Itvisma®) iz ispitivanja STEER i nusinersena (Spinraza®) iz ispitivanja CHERISH – štetni događaji koji su nastali tijekom liječenja i ozbiljni štetni događaji koji su nastali tijekom liječenja [PICO 1]…….22

Tablica 8: Rezultati relativne učinkovitosti (promjena u odnosu na početnu vrijednost (CFB) rezultata na Hammersmithovoj proširenoj ljestvici za ocjenu motoričke funkcije (HFMSE) i Revidiranom modulu za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (RULM) u populaciji bolesnika 1 (cjelokupna navedena indikacija) – PICO 1, bolesnici sa spinalnom mišićnom atrofijom koji su prethodno primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT) - prilagođena neizravna usporedba liječenja bez zajedničkog komparatora (neusidrena MAIC): onasemnogen aboparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT) (ispitivanje STRENGTH) u usporedbi s nusinersenom ili risdiplamom (ispitivanje SAPPHIRE)……...26

Tablica 9: Rezultati povezani sa sigurnosti (štetni događaji nastali tijekom liječenja, TEAE i ozbiljni štetni događaji nastali tijekom liječenja, STEAE) u populaciji bolesnika 1 (cjelokupna navedena indikacija) – PICO 1, bolesnici sa spinalnom mišićnom atrofijom koji su prethodno primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMI) – prilagođena neizravna usporedba liječenja bez zajedničkog komparatora (neusidrena MAIC): onasemnogen abeparvovek za intrateklanu primjenu (OA IT), ispitivanje STRENGTH] u usporedbi s nusinersenom ili risdiplamom (ispitivanje SAPPHIRE)…….....28

Tablica 10: Rezultati relativne učinkovitosti – neizravna usporedba: prilagođena neizravna usporedba liječenja sa zajedničkim komparatorom (usidrena MAIC) onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT; Itvisma®) iz ispitivanja STEER u usporedbi s risdiplamom (Evrysdi®) iz drugog dijela ispitivanja SUNFISH – promjena u odnosu na početnu vrijednost (engl. change from baseline, CFB) rezultata na Hammersmithovoj proširenoj ljestvici za ocjenu

motoričke funkcije (HFMSE) i Revidiranom modulu za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (RULM) [PICO 2]……..31

Tablica 11: Rezultati relativne učinkovitosti – neizravna usporedba: prilagođena neizravna usporedba liječenja sa zajedničkim komparatorom (sidrena MAIC analiza) onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT; Itvisma®) iz ispitivanja STEER u odnosu na risdiplam (Evrysdi®) iz drugog dijela ispitivanja SUNFISH – ljestvica ukupnog kliničkog dojma o poboljšanju/promjeni (engl. Clinical Global Impression of Improvement/Change, CGI-I/C) [PICO 2]…….33

Tablica 12: Rezultati povezani sa sigurnošću primjene – neizravna usporedba: prilagođena neizravna usporedba liječenja (MAIC) onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT; Itvisma®) iz ispitivanja STEER u usporedbi s risdiplamom (Evrysdi®) iz drugog dijela ispitivanja SUNFISH – neželjeni događaji nastali tijekom liječenja (TEAE) i ozbiljni neželjeni događaji nastali tijekom liječenja (STEAE) [PICO 2] ……..34

Tablica 13: Rezultati relativne učinkovitosti (kontinuirani ishodi) iz ispitivanja STEER za populaciju 1 (cjelokupna navedena indikacija) – PICO 3 – izravna usporedba: onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT) u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala placebo postupak (zamjenski pokazatelj najbolje potporne skrbi, BSC)……39

Tablica 14: Rezultati relativne učinkovitosti (binarni ishodi) iz ispitivanja STEER za populaciju 1 (cjelokupna navedena indikacija) – PICO 3 – izravna usporedba: onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT) u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala placebo postupak (zamjenski pokazatelj najbolje potporne skrbi, BSC)…….40

Tablica 15: Rezultati povezani sa sigurnošću primjene iz ispitivanja STEER – izravna usporedba: onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT; Itvisma®) u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala placebo postupak (zamjenski pokazatelj najbolje potporne skrbi, BSC) [PICO 3]……..……...42

1.1. Uvod

Predmet ove zajedničke kliničke procjene (engl. *Joint Clinical Assessment*, JCA) jest procjena onasemnogen abeparvoveka za intrateklanu primjenu (engl. Onasemnogen abeparvovec intarthecal, OA IT) za liječenje 5q spinalne mišićne atrofije (engl. *spinal muscular atrophy*, SMA), uzrokovane bialelnim mutacijama gena *SMN1* (engl. *survival motor neuron 1*), koji kodira protein preživljenja motoričkih neurona, u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih.

5q spinalna mišićna atrofija rijedak je autosomno recesivni neuromuskularni poremećaj uzrokovan bialelnim mutacijama gena *SMN1* smještenog na kromosomu 5q13. Posljedični nedostatak proteina preživljenja motoričkih neurona dovodi do progresivne degeneracije alfa-motoričkih neurona u prednjem rogu kralježnične moždine, što uzrokuje mišićnu slabost i atrofiju mišića [1, 2]. Klinička težina bolesti djelomično je povezana s brojem kopija gena *SMN2*, koji omogućuje stvaranje ograničenih količina funkcionalnog proteina SMN. Iako je veći broj kopija gena *SMN2* općenito povezan s blažim fenotipovima bolesti, uočava se znatna fenotipska varijabilnost [2].

Istodobno se primjenjuje više kliničkih klasifikacija spinalne mišićne atrofije. Spinalna mišićna atrofija predstavlja klinički kontinuum i tradicionalno se klasificira u pet tipova, od tipa 0 do tipa 4, ovisno o dobi u kojoj se pojavljuju simptomi i najvišoj postignutoj razini motoričkih sposobnosti. Međutim, zahvaljujući lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (engl. disease-modifying therapies, DMTs) i uvođenju široko rasprostranjenog probira novorođenčadi, razvijena je i alternativna klasifikacija koja se temelji na najvišoj dosegnutoj razini motoričkih sposobnosti. Obje se klasifikacije spinalne mišićne atrofije istodobno primjenjuju te se međusobno preklapaju.

Kod oblika spinalne mišićne atrofije s kasnijim početkom bolesti (tipovi 2 i 3 prema izvornoj klasifikaciji), progresija bolesti općenito je sporija nego kod oblika s početkom u dojenačkoj dobi, no i dalje je klinički značajna. Longitudinalni podaci iz kohortnih istraživanja u Europi pokazali su postupno smanjenje funkcije mjerene validiranim ljestvicama motoričkih funkcija, gubitak prethodno postignute razine motoričkih sposobnosti (uključujući sposobnost samostalnog hodanja), povećanje učestalosti ortopedskih komplikacija te progresivno pogoršanje respiratorne funkcije s porastom dobi [2, 3].

U tablici 1. prikazana su osnovna svojstva lijeka koji je predmet procjene.

Tablica 1: Osnovna svojstva lijeka koji je predmet procjene

Zaštićeni naziv lijeka	Itvisma®
Djelatna tvar	Onasemnogen abeparvovek
Farmaceutski oblik	Svaka bočica za jednokratnu uporabu sadržava 1,2 × 10^{14} vektorskih genoma (vg) Onasemnogen abeparvoveka u 3 mL otopine. Itvisma® ima nazivnu koncentraciju od 4 × 10^{13} vg/mL, a iz svake se bočice može izvući najmanje 3 mL otopine.
Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija (ATK oznaka)	M09AX09 (Mišićna atrofija, Spinalna)

1.2. Opseg procjene

Promjena u odnosu na izvorno predloženu indikaciju

Izvorno predložena indikacija za lijek Itvisma® glasila je: "bolesnici u dobi od 6 mjeseci i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1*". Međutim, Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. health technology developer, HTD) obavijestio je Europsku komisiju 26. veljače 2026. o izmjeni predložene indikacije na: „bolesnici u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1*".

Slijedom toga, izvorni opseg procjene (PICO) obuhvaćao je i podpopulaciju (Populacija 3) koja se odnosila na „bolesnike u dobi od 6 mjeseci do navršene 2 godine u trenutku uključivanja u ispitivanje, s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1* i s ≤ 4 kopije gena *SMN2*".

Za ovu su populaciju u izvorni opseg procjene bila uključena dva PICO-a, PICO 6 i PICO 7. Međutim, nakon izmjene predložene indikacije, Populacija 3, a time i PICO-i 6 i 7, više se nisu smatrali relevantnima te su naknadno isključeni iz opsega procjene.

U Tablici 2. prikazan je pregled konačnog opsega procjene i dostavljenih podataka za pojedini PICO u okviru Zajedničke kliničke procjene lijeka onasemnogen abeparvovek za intrateklanu primjenu. U tablicama 3. i 4. prikazani su ishodi i analize podskupina koji su zatraženi u skladu s definiranim opsegom procjene.

Tablica 2. Opseg procjene i pregled dostavljenih podataka prema pojedinom PICO-u

Populacija **Intervencija** **PICO broj**	**Tehnologija usporedbe**	**Podaci dostavljeni (da/ne)**	**Razlog zbog kojeg je Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju izostavio podatke**	**Podaci uključeni u izvješće Zajedničke kliničke procjene (da/ne)**
Populacija 1 (cjelokupna navedena indikacija)				
Bolesnici u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1*				
Intervencija: Onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (engl. Onasemnogen abeparvovec intarthecal, OA IT)				
PICO 1	Nusinersen	Da	-	Da
PICO 2	Risdiplam	Da	-	Da
PICO 3	Najbolja potporna skrb[a]	Da	-	Da
PICO 4	Onasemnogen abeparvovek za intravensku primjenu (engl. onasemnogene abeparvovec intravenous, OA IV)	Ne	Nedovoljno preklapanje između populacija liječenih onasemnogen aboparvovekom za intratekalnu primjenu (OA IT) s populacijom liječenom onasemnogen aboparvovekom za intravensku primjenu (OA IV)	Ne
Populacija 2				
Bolesnici u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1*, tjelesne mase ≤ 13,5 kg i s ≤ 3 kopije gena *SMN2*.				
Intervencija: Onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (engl. Onasemnogen abeparvovec intarthecal, OA IT)				
PICO 5	Onasemnogen abeparvovek za intravensku primjenu (engl. onasemnogene abeparvovec intravenous, OA IV)	Ne	Nedostatak dostupnih podataka o usporednom liječenju za traženu populaciju.	Ne
Populacija 4				
Bolesnici u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1* te s ≤ 4 kopije gena *SMN2*.				
Intervencija: Onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (engl. Onasemnogen abeparvovec intarthecal, OA IT)				

PICO 8	Nusinersen	Da	-	Da
PICO 9	Risdiplam	Da	-	Da
Populacija 5				
Bolesnici koji ne mogu samstalno hodati (neambulantni bolesnici) u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1* te s ≤ 4 kopije gena *SMN2*.				
Intervencija: Onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (engl. Onasemnogen abeparvovec intarthecal, OA IT)				
PICO 10	Nusinersen	Da	-	Da
PICO 11	Risdiplam	Da	-	Da
Populacija 6				
Bolesnici u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom s bialelnom mutacijom gena *SMN 1*, s ≥4 kopije gena *SMN2* te sa spinalnom mišićnom atrofijom tipa 2, tipa 3, tipa 4 ili spinalnom mišićnom atrofijom neodređenog tipa.				
Intervencija: Onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (engl. Onasemnogen abeparvovec intarthecal, OA IT)				
PICO 12	Individualno liječenje[b] koje obuhvaća više terapijskih mogućnosti. Izbor liječenja ovisi o individualnim karakterisitkama bolesnika. Mogućnosti liječenja uključuju: • Nusinersen • Risdiplam • Najbolju potpornu skrb[a]	Ne	Nedostatak dostupnih podataka za traženu populaciju.	Ne
PICO 13	Individualno liječenje[b] koje obuhvaća više terapijskih mogućnosti. Izbor liječenja ovisi o individualnim karakterisitkama bolesnika. Mogućnosti liječenja uključuju: • Nusinersen • Risdiplam	Ne	Nedostatak dostupnih podataka za traženu populaciju	Ne

Populacija 7				
Bolesnici u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom s bialelnom mutacijom gena *SMN1* i s ≥ 4 kopije gena SMN2				
Intervencija: Onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (engl. Onasemnogen abeparvovec intarthecal, OA IT)				
PICO 14	Individualno liječenje[b] koje obuhvaća više terapijskih mogućnosti. Izbor liječenja ovisi o individualnim karakterisitkama bolesnika. Mogućnosti liječenja uključuju: • Aktivno praćenje (engl. watchful waiting) • Najbolju potpornu skrb[a]	Ne	Nedostatak dostupnih podataka za traženu populaciju	Ne
a. Najbolja potporna skrb (engl. best supportive care, BSC) u smjernicama za Zajedničke kliničku procjene (engl. Joint Clinical Assessment, JCA) definirana je kao „liječenje kojim se osigurava najbolja moguća, individualno prilagođena potporna skrb za pojedinog bolesnika, s ciljem ublažavanja simptoma i poboljšanja kvalitete života povezane sa zdravljem". Pojam 'potporna' znači da liječenje nije primarno usmjereno na liječenje bolesti, već na ublažavanje njezinih simptoma. Najbolja potporna skrb u kontekstu spinalne mišićne atrofije (SMA) opisana je u radu Mercuri i sur. (2018). Najbolju potpornu skrb potrebno je osigurati u objema skupinama ispitivanja, ako je indicirana, a vrstu i opseg primijenjenih mjera potrebno je dokumentirati. b. Početnu odluku o individualno prilagođenom liječenju odabranim lijekom usporedbe potrebno je donijeti prije raspodjele bolesnika u skupine (npr. randomizacije). To se ne odnosi na eventualne prilagodbe liječenja koje su potrebne tijekom klioničkog ispitivanja (npr. zbog pojave simptoma ili sličnih razloga). Ako se bolesnici prije početka ispitivanja već liječe nusinersenom ili risdiplamom, u kontrolnoj skupini mogu nastaviti primati isti lijek kojim se već liječe. Takav nastavak liječenja može se smatrati odgovarajućom primjenom prikladne usporedne terapije. U pojedinačnim slučajevima može biti potrebno prijeći s jedne na drugu od dviju dostupnih terapija usmjerenih na gen *SMN2*. Razlog promjene terapije potrebno je dokumentirati. Nefarmakološke mjere (npr. fizioterapija), kao i potporne mjere (npr. ortopedska pomagala), mogu pridonijeti ublažavanju simptoma te ih je potrebno osigurati u objema skupinama kliničkog ispitivanja, ako su indicirane. Vrstu i opseg primijenjenih mjera potrebno je dokumentirati. Potrebno je uzeti u obzir informacije o odobrenim indikacijama i doziranju usporedne terapije navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka (engl. Summary of Product Characteristics, SmPC); svako odstupanje potrebno je zasebno obrazložiti.			
BSC: najbolja potporna skrb (engl. best supportive care); IT: za intratekalnu primjenu (engl. Intrathecal); IV: za intravensku primjenu (engl. Intravenous); JCA: Zajednička klinička procjena (engl. Joint clinical assessment); kg: kilogram (engl. kilogram); SMA: spinalna mišićna atrofija (engl. spinal muscular atrophy); SMN: Protein preživljenja motoričkih neurona (engl. survival motor neuron); SmPC: Sažetak opisa svojstava lijeka (engl. summary of product characteristics)				

Tablica 3. Opseg procjene – ishodi

Ishod	Napomena
Ishodi povezani sa sigurnošću (engl. Safety outcomes)	U skladu sa Smjernicama o ishodima za Zajedničke kliničke procjene (JCA), ishodi se procjenjuju pomoću mjera ishoda koje prijavljuje bolesnik (engl. Patient-Reported Outcome Measure, PROM), mjera ishoda koje prijavljuje promatrač (engl. Observer-Reported Outcome Measure, ObsROM) i/ili mjera ishoda koje procjenjuje klinički stručnjak (engl. Clinician-Reported Outcome Measure, ClinROM)
Ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS)	
Preživljenje bez događaja (engl. event-free survival)	Poželjno definirano kao vrijeme od početne vrijednosti do trajne invazivne ventilacije ili smrti, ovisno o tome što nastupi prije.
Kvaliteta života povezana sa zdravljem - opća i/ili specifična za bolest (engl. Health-related quality of life - generic and/or disease specific)	Kvaliteta života povezana sa zdravljem, mjerena validiranim upitnicima specifičnima za bolest i/ili općim upitnicima kvalitete života.
Zdravstveno stanje	Poželjno procijenjeno upitnikom EQ-5D i/ili EQ-5D-Y i/ili drugim validiranim instrumentom. Instrumenti za procjenu zdravstvenog stanja moraju omogućavati pretvaranje rezultata u ponderirane vrijednosti za izračun godina života prilagođenih kvaliteti (engl. quality adjusted life year, QALY) kako bi bili primjenjivi u zdravstveno-ekonomskom modelu.
Neuromuskularna/motorička funkcija	Neuromuskularna/motorička funkcija: Poželjno procijenjena s pomoću najmanje dviju ljestvica (u usporedbi s nusinersenom ili risdiplamom) ili najmanje jedne ljestvice (u usporedbi sa svim ostalim tehnologijama usporedbe), odabranih među ljestvicama HFMSE, RULM, CHOP-INTEND, HINE-2 i MFM32, ovisno o dobi bolesnika.
Respiratorna finkcija	Testovi plućne funkcije (poželjno FVC, MIP i/ili MEP).
Specifični štetni događaji (engl. Specific adverse events)	Specifični štetni događaji: Srčani događaji / hepatotoksičnost / toksičnost za ganglije stražnjih korjena spinalnih živaca (engl. dorsal root ganglia toxicity, DRG toxicity).
Enteralna prehrana	Poželjno definirana prisutnošću, uvođenjem ili uklanjanjem sonde postavljene perkutanom endoskopskom gastrostomijom (PEG),

	gastrostomske sonde (G-sonde) ili gastrojejunalne sonde (G-J sonde).
Postizanje motoričkih razvojnih dostignuća	Poželjno procijenjeno prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. World Health Organization, WHO).
Simptomi bolesti	Zabilježeni primjenom validiranog upitnika ili mjernog instrumenta.
Bulbarna funkcija (govor i gutanje)	Procijenjena primjenom validirane ljestvice.

Kratice: CHOP-INTEND: test neuromuskularnih poremećaja u dojenčadi Dječje bolnice u Philadelphiji (engl. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); ClinROM: mjera ishoda koju procjenjuje kliničar (engl. clinician-reported outcome measure); DRG: ganglij stražnjeg korijena spinalnog živca (engl. dorsal root ganglion); EQ-5D: Europski upitnik o kvaliteti života u pet dimenzija (engl. EuroQol 5 Dimensions); EQ-5D-Y: Europski upitnik o kvaliteti života u pet dimenzija – verzija za djecu i mlade (engl. EuroQol 5 Dimensions – Youth version); FVC: forsirani vitalni kapacitet (engl. forced vital capacity); G-J sonda: gastrojejunalna sonda (engl. gastrojejunostomy tube); G-sonda: gastrostomska sonda (engl. gastrostomy tube); HFMSE: proširena Hammersmithova ljestvica motoričkih funkcija (engl. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded); HINE-2: drugi odjeljak Hammersmithova neurološkog pregleda dojenčadi (engl. Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2); JCA: zajednička klinička procjena (engl. joint clinical assessment); MEP: maksimalni ekspiracijski tlak (engl. maximal expiratory pressure); MFM32: mjera motoričke funkcije s 32 stavke (engl. Motor Function Measure 32); MIP: maksimalni inspiracijski tlak (engl. maximal inspiratory pressure); ObsROM: mjera ishoda koju prijavljuje promatrač (engl. observer-reported outcome measure); PEG sonda: sonda za perkutanu endoskopsku gastrostomiju (engl. percutaneous endoscopic gastrostomy tube); PROM: mjera ishoda koju prijavljuje bolesnik (engl. patient-reported outcome measure); QALY: godina života prilagođena kvaliteti (engl. quality-adjusted life year); RULM: revidirani modul za procjenu funkcije gornjih udova (engl. Revised Upper Limb Module); WHO: Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization).

Tablica 4. Opseg procjene - analiza podskupina

Napomena Subjektu koji razvija zdravstvenu tehnologiju	Rezultati sljedećih specifičnih analiza podskupina trebaju se prikazati za sve usporedbe za koje su dostupni relevantni podaci, ako već nisu uključeni u analize podskupina prikazane u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (vidjeti dokument „Smjernice Koordinacijske skupine za procjenu zdravstvenih tehnologija o ispunjavanju predloška za dokumentaciju za zajedničku kliničku procjenu lijekova" (engl. HTACG Guidance on filling in the joint clinical assessment (JCA) dossier template – Medicinal products) za dodatne pojedinosti o zahtjevima).
Varijabla	**Napomena**
Status prethodnog liječenja	Bez prethodnog aktivnog liječenja, samo nusinersen, samo risdiplam, nusinersen i risdiplam
Status prema tipu spinalne mišićne atrofije (SMA)	Tip 1, tip 2, tip 3, tip 4
Status prethodnog liječenja prema tipu spinalne mišićne atrofije (SMA)	Prethodno liječeni bolesnici s tipom 1 SMA, bolesnici s tipom 1 SMA koji prethodno nisu liječeni; prethodno liječeni bolesnici s tipom 2 ili 3 SMA, bolesnici s tipom 2 ili 3 SMA koji prethodno nisu liječeni
Motorički status / sposobnost hodanja	Sposobnost samostalnog sjedenja bez sposobnosti hodanja, sposobnost hodanja.

Dobna skupina	2-5 godina; 5-13 godina, 13godina i stariji
Broj kopija gena *SMN2*	1, 2, 3 i 4 ili više kopija
Simptomatski status	Simptomatski u odnosu na presimptomatski status

Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju dostavio je dokaze za PICO-e 1, 2, 3, 8, 9, 10 i 11. Međutim, dokazi za populaciju 1 (cjelokupna navedena indikacija), na kojima se temelje PICO-i 1, 2 i 3, istovjetni su dokazima dostavljenima za PICO-e 8, 9, 10 i 11. Razlog tomu je što su dostupni dokazi za cjelokupnu navedenu indikaciju ograničeni na podskupinu bolesnika koja odgovara i populacijama definiranima za PICO-e 8–11. Nema dostupnih komparativnih dokaza za bolesnike koji ne mogu samostalno sjediti ni za bolesnike koji mogu samostalno hodati. Stoga takvi dokazi nisu uključeni u izvješće o Zajedničkoj kliničkoj procjeni.

Za PICO-e 4 i 5 subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju proveo je kvantitativnu procjenu izvedivosti neizravne usporedbe liječenja (engl. indirect treatment comparison feasibility assessment, ITC FA) na temelju dostupnih podataka o pojedinačnim bolesnicima (engl. individual patient data, IPD) i zbirnih podataka (engl. summary-level data, SLD) iz kliničkih ispitivanja i registara bolesnika. Rezultati te procjene uključeni su u dokumentaciju koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju i njezine priloge. Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju zaključio je da ne postoji dostatna podudarnost između populacija bolesnika uključenih u klinička ispitivanja onasemnogen abeparvoveka koji se primjenjuje intratekalno (OA IT) i populacija bolesnika obuhvaćenih dostupnim podacima o onasemnogen abeparvoveku koji se primjenjuje intravenski (OA IV), zbog čega nije bilo moguće provesti valjanu usporedbu tih dvaju načina primjene lijeka. Stoga u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nisu prikazani dokazi za usporednu procjenu za PICO 4 i 5 te posljedično u izvješće o Zajedničkoj kliničkoj procjeni nisu uključeni rezultati usporedne procjene. Procjenjivač i suprocjenjivač slažu se s procjenom Subjekta koji razvija zdravstvenu tehnologiju da ne postoji dostatna podudarnost.

Za PICO 12, 13 i 14 dostupni su vrlo ograničeni podaci o relevantnoj podpopulaciji iz kliničkih ispitivanja onasemnogen abeparvoveka koji se primjenjuje intratekalno (OA IT), zbog čega nije moguće provesti usporedne analize na temelju kojih bi se mogli razmotriti ti PICO-i. U dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nisu prikazani dokazi za usporedbu koji se odnose na te PICO-e niti su oni uključeni u izvješće o Zajedničkoj kliničkoj procjeni.

Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju dostavio je za svaki PICO rezultate relativne učinkovitosti i sigurnosti, zasebno za bolesnike koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. disease-modifying therapy, DMT) za spinalnu mišićnu atrofiju (SMA) i za bolesnike koji su takve lijekove prethodno primali. To je rezultiralo dvjema podpopulacijama koje nisu bile navedene u opsegu procjene: bolesnici koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. DMT naïve) i bolesnici koji su prethodno primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. DMT experienced). Nakon provedene kvalitativne procjene izvedivosti neizravne usporedbe liječenja (engl. indirect treatment comparison feasibility assessment, ITC FA), Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju zaključio je da nije primjereno provoditi neizravne usporedbe liječenja u mješovitoj populaciji bolesnika sa spinalnom mišićnom

atrofijom, koja obuhvaća bolesnike koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. disease-modifying therapy, DMT) i bolesnike koji su prethodno primali takve lijekove, zbog znatne heterogenosti među ispitivanjima povezane s prethodnim liječenjem tim lijekovima. Ta je heterogenost upućivala na to da temeljna pretpostavka o zamjenjivosti ne bi bila ispunjena te da se ne bi mogle dobiti pouzdane procjene učinka liječenja. Stoga su rezultati neizravnih usporedbi liječenja prikazani zasebno prema prethodnom statusu liječenja. Procjenjivač i suprocjenjivač složili su se sa zaključkom Subjekta koji razvija zdravstvenu tehnologiju. Slijedom toga, u izvješću o Zajedničkoj kliničkoj procjeni (JCA) rezultati relativne učinkovitosti i rezultati sigurnosti prikazani su za svaki PICO zasebno, prema prethodnom statusu liječenja lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMT).

1.3. Uključenost bolesnika, kliničkih stručnjaka i ostalih stručnjaka

Bolesnicima/neformalnim pružateljima skrbi i kliničkim stručnjacima pružena je prilika dostavljanja mišljenja o opsegu procjene te o revidiranoj inačici izvješća Zajedničke kliničke procjene i sažetka izvješća u skladu s člankom 8. (6), drugi stavak, i člankom 11. (4) Uredbe (EU) 2021/2282 o procjeni zdravstvenih tehnologija (HTAR).

Njihov doprinos uzet je u obzir od strane Podskupine za Zajedničke kliničke procjene pri izradi završne verzije opsega procjene te revidiranog nacrta izvješća i sažetka izvješća Zajedničke kliničke procjene. Podskupina za Zajedničke kliničke procjene razmotrila je zaprimljena mišljenja na svojim sastancima održanima 5. rujna 2025. i 3. lipnja 2026.

Doprinosi bolesnika/neformalnih pružatelja skrbi i kliničkih stručnjaka dostupni su u Prilogu A izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni.

Tijekom svojeg sudjelovanja stručnjaci su iznijeli mišljenja o mogućnostima liječenja i prirodnom tijeku bolesti. Također su iznijeli mišljenja o razumljivosti izvješća. Osim toga, mišljenja stručnjaka omogućila su procjenjivaču i suprocjenjivaču bolje razumijevanje opterećenja bolešću.

U tablici 5. navedene su informacije o stručnjacima koji su sudjelovali u procjeni.

Tablica 5. Podaci o uključenim bolesnicima, kliničkim stručnjacima i drugim relevantnim stručnjacima

	Ime stručnjaka (osim za bolesnike) / naziv stručnog društva ili afilijacija	Način i vrijeme sudjelovanja
Bolesnik / neformalni pružatelj skrbi	Dva neformalna pružatelja skrbi	Pisani komentari tijekom pripreme opsega procjene i na revidirani nacrt izvješća i sažetka Zajedničke kliničke procjene
Klinički stručnjak	Nicolas Dubuisson • Sveučilišna bolnica Saint-Luc, (Bruxelles, Belgija) • Referentni centar za neuromuskularne bolesti pri Sveučilišnoj bolnici John Radcliffe, Sveučilište u Oxfordu (Oxford, Ujedinjeno Kraljevstvo)	Pisani komentari tijekom pripreme opsega procjene i na revidirani nacrt izvješća i sažetka Zajedničke kliničke procjene

1.4. Rezultati

1.4.1 Rezultati za populaciju bolesnika 1 (cjelokupna navedena indikacija)

Populacija 1 odnosi se na sve bolesnike u dobi od 2 godine i starije s 5q spinalnom mišićnom atrofijom uzrokovanom bialelnom mutacijom gena *SMN1*. Međutim, dokazi koje je dostavio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju odnose se na bolesnike koji su mogli sjediti, ali nisu mogli samostalno hodati. Iz sudjelovanja u programu kliničkih ispitivanja onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT) bili su isključeni i svi bolesnici koji su ranije mogli samostalno hodati. Dobno ograničenje, zajedno s ograničenjem u pogledu postignutih motoričkih razvojnih dostignuća, rezultira populacijom bolesnika koja ne predstavlja ciljnu populaciju u cijelosti.

PICO 1

Za PICO 1, za bolesnike koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT) upotrijebljeni su dostavljeni podaci iz kliničkih ispitivanja STEER [1, 2] i CHERISH. STEER je randomizirano, dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje faze 3 (engl. double blind randomized control trial, RCT) u kojem se onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT) uspoređivao s placebo postupkom (engl. sham control) u bolesnika u dobi od 2 godine <18 godina koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT). Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju dostavio je rezultate prilagođene neizravne usporedbe sa zajedničkim komparatorom (usidrena; engl. anchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC) kojom

su uspoređeni onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT) i nusinersen kod bolesnika koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT), pri čemu su upotrijebljeni podaci o pojedinačnim bolesnicima (engl. individual patient data, IPD) iz kliničkog ispitivanja STEER i zbirni podaci (engl. summary-level data, SLD) i zbirni podaci iz ispitivanja CHERISH. CHERISH je randomizirano, slijepo, kontrolirano ispitivanje faze 3, u kojem se nusinersen uspoređivao s placebo postupkom (engl. sham control) u bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom u dobi od 2 do 12 godina koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti [3, 4].

Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju dostavio je i rezultate mrežne meta-regresijske analize na više razina (engl. multilevel network meta-regression, ML-NMR) kao dodatnu analizu za PICO 1 u bolesnika koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT). Ti su rezultati prikazani i razmotreni u Dodatku C.1.1.2 izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni (JCA).

Kao dokaze za usporednu procjenu za PICO 1 u bolesnika koji su prethodno primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT), Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju dostavio je rezultate prilagođene neizravne usporedbe liječenja bez zajedničkog komparatora (neusidrena; engl. unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC) kojom se uspoređivao onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT), primijenjen u jednostrukom ispitivanju STRENGTH [5, 6], s objedinjenom usporednom skupinom bolesnika iz ispitivanja SAPPHIRE koji su primali ili nusinersen ili risdiplam. STRENGTH je otvoreno kliničko ispitivanje faze 3b s jednom skupinom bolesnika u kojoj se primjenjuje onasemnogen abeparvovek za intrateklanu primjenu (OA IT) kod bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom u dobi od 2 do 17 godina koji su prethodno primali terapiju koja modificira tijek bolesti, odnosno nusinersen ili risdiplam. SAPPHIRE je slijepo randomizirano kontrolirano ispitivanje faze 3 u kojem se uspoređuje primjena apitegromaba u kombinaciji s nusinersenom ili risdiplamom s primjenom placeba u kombinaciji s nusinersenom ili risdiplamom u bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom u dobi od 2 do 21 godine koji su prethodno primali terapiju koja modificira tijek bolesti, odnosno nusinersen ili risdiplam [7].

Primjena objedinjene usporedne skupine bolesnika nije u potpunosti u skladu s PICO-m 1, kako je definiran u opsegu procjene, kojim je bila predviđena usporedba isključivo s nusinersenom. Iako su svjesni nedostatka dostupnih podataka, procjenjivač i suprocjenjivač napominju da objedinjavanje lijekova s različitim mehanizmima djelovanja i načinima primjene u jednu kontrolnu skupinu može prikriti razlike u usporednoj učinkovitosti pojedinih lijekova. Međutim, budući da je velika većina bolesnika (80 %) u objedinjenoj usporednoj skupini primala nusinersen, procjenjivač i suprocjenjivač odlučili su primijeniti pragmatičan pristup i prihvatiti ovu analizu kao dokaz za procjenu PICO-a 1 u populaciji bolesnika koji su prethodno primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT), uz ograničenje koje je detaljnije objašnjeno u nastavku.

Rezultati relativne učinkovitosti i sigurnosti za bolesnike koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT), a odnose se na PICO 1 u populaciji bolesnika 1 (cjelokupna navedena indikacija), prikazani su u tablicama 6 i 7.

Tablica 6: Rezultati relativne učinkovitosti - neizravna usporedba: prilagođena neizravna usporedba liječenja sa zajedničkim komparatorom (usidrena MAIC) onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT; Itvisma®) iz ispitivanja STEER i nusinersena (Spinraza®) iz ispitivanja CHERISH – promjena u odnosu na početnu vrijednost (CFB) rezultata na Hammersmithovoj proširenoj ljestvici za ocjenu motoričke funkcije (HFMSE) i Revidiranom modulu za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (RULM) [PICO 1]

Vremenska točka	**OAV101 IT / Nusinersen**			**Placebo postupak**			**Razlika između skupina**	
Ishod **Identifikacijska oznaka studije/ ID**	**Broj (N) ili efektivna veličina uzrka**	**Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)**	**Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost (SE)**	**Broj (N) ili efektivna veličina uzorka**	**Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)**	**Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednosti (SE)**	**Razlika srednjih vrijednosti (95 %-CI) p-vrijednost**	**Testiranje hipoteze[f]**
52. tjedan								
Hammersmithova proširena ljestvica za ocjenu motoričke funkcije (engl. Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HFMSE)[a]								
OAV101 IT u usporedbi s Placebo postupkom								
STEER[b]	42	21.4 (8.10)	3.48 (0.76)	29	21.9 (8.14)	0.51 (0.90)	2.98 (0.68, 5.27) 0.0109	1: S - 2: P - 3: C
Nusinersen u usporedbi s Placebo postupkom								
CHERISH[c]	84	22.4 (8.30)	3.35 (0.47)	42	19.9 (7.20)	0.24 (0.66)	3.11 (1.51, 4.71) 0.0002	1: S - 2: NP - 3: U[d]
OAV101 IT u odnosu na Nusinersen							-0.13 (-2.93, 2.66) 0.9252	1: NS - 2: P - 3: NC
Neizravna usporedba liječenja								MAIC
Revidirani modul za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. Revised Upper Limb Module, RULM)[e]								
OAV101 IT u odnosu na Placebo postupak								
STEER[b]	43	18.3 (5.87)	2.70 (0.55)	30	19.3 (5.45)	0.91 (0.78)	1.79 (-0.09, 3.67) 0.0620	1: NS - 2: P - 3: C

Nusinersen odnosu na Placebo postupak								
CHERISH[c]	84	19.4 (6.20)	3.59 (0.32)	42	18.4 (5.70)	0.66 (0.45)	2.94 (1.86, 4.01) <0.0001	1: S - 2: NP - 3: U[d]
OAV101 IT u usporedbi s Nusinersenom							-1.15 (-3.32, 1.01) 0.2975	1: NS - 2: P - 3: NC
Neizravna usporedba liječenja							MAIC	

[a] HFMSE (Hammersmithova proširena ljestvica za ocjenu motoričke funkcije, engl. Hammersmith Motor Functional Scale – Expanded) je ljestvica za procjenu specifična za spinalnu mišićnu atrofiju koja se sastoji od 33 stavke pri čemu se svaka motorička vještina ocjenjuje na ljestvici od 3 stupnja, od 0 (bez odgovora) do 2 (potpuni odgovor). Ukupni rezultat kreće se od 0 do 66, a viši rezultati upućuju na višu razinu sposobnosti. Rezultati neizravne usporedbe liječenja stavljeni su u kontekst su primjenom objavljene vrijednosti minimalne klinički važne razlike (engl. minimal clinically important difference, MCID) od 1.46 za poboljšanje rezultata na ljestvici HFMSE u bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom tipa 2 koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti [8].

[b] Populacija bolesnika iz ispitivanju STEER odgovara skupu bolesnika uključenih u analizu neizravne usporedbe liječenja nakon uparivanja i prilagodbe.

[c] Populacija bolesnika iz ispitivanju CHERISH odgovara populaciji bolesnika prema načelu namjere liječenja (engl. intention-to-treat, ITT).

[d] Primarni ishod ispitivanja CHERISH bila je promjena u odnosu na početnu vrijednost rezultata na ljestvici HFMSE u 15. mjesecu. Međutim, radi usklađivanja vremenskih točaka s podacima iz ispitivanja STEER, podaci o promjeni u odnosu na početnu vrijednost u 12. mjesecu za ispitivanje CHERISH preuzeti su iz dodatnih materijala rada Mercurija i sur. iz 2018. godine [12]. U ispitivanju CHERISH navedeno je da je za primarni ishod, odnosno promjenu u odnosu na početnu vrijednost rezultata na ljestvici HFMSE u 15. mjesecu, primjenjena kontrola višestrukosti hijerarhijskim testiranjem. Međutim, nije izričito navedeno je li takva kontrola provedena i za analize u drugim vremenskim točkama (za više pojedinosti vidjeti tablicu 64 u dokumentaciji koju je dostavio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju).

[e] Revidirani modul za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. Revised Upper Limb Module, RULM) je ljestvica specifična za spinalnu mišićnu atrofiju kojom se procjenjuje motorička funkcija gornjih udova. Sastoji se od 19 stavki koje se boduju: 18 stavki boduje se ocjenama od 0 (nemogućnost izvođenja) do 2 (potpuno izvođenje), a jedna stavka ocjenama od 0 (nemogućnost izvođenja) do 1 (mogućnost izvođenja). Ukupni rezultat može biti od 0 do 37, pri čemu viši rezultat označava višu razinu sposobnosti. Rezultati neizravne usporedbe liječenja stavljeni su u kontekst primjenom objavljene vrijednosti minimalne klinički važne razlike (engl. minimal clinically important difference, MCID) od 2.0 za ljestvicu RULM u bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom koji ne mogu samostalno hodati [13].

[f] U stupcu „Testiranje hipoteza" za svaki navedeni statistički test opisuje se je li rezultat: 1. bio statistički značajan (S) na nominalnoj razini alfa ili nije bio statistički značajan (NS); 2. bio unaprijed definiran u protokolu (P) ili nije bio unaprijed definiran (NP); i 3. Je li provedena kontrola višestrukosti (C) ili nije (NC).

C: kontrolirana višestrukost (engl. controlled for multiplicity); CFB: promjena u odnosu na početnu vrijednost (engl. change from baseline); CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); DMT: lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. disease modifying therapies); ESS: efektivna veličina uzorka (engl. effective sample size); HFMSE: Hammersmithova proširena ljestvica za ocjenu motoričke funkcije (engl. Hammersmith Motor Functional Scale – Expanded); IT: intratekalna primjena (engl. intrathecal); ITC: neizravna usporedba liječenja (engl. indirect treatment comparison); ITT: načelo namjere liječenja (engl. intention-to-treat); MAIC: prilagođena neizravna usporedba liječenja (engl. matching-adjusted indirect comparison); MCID: minimalna klinički važna razlika (engl. minimal clinically important difference); MD: razlika srednjih vrijednosti (engl. mean difference); N: broj bolesnika; NC: nekontrolirana višestrukost (engl. not controlled for multiplicity); NO: nominalna p-vrijednost; NP: nije unaprijed definirano (engl. not prespecified); NR: nije navedeno (engl. not reported); NS: nije statistički značajno (engl. not statistically significant); OA IT: onasemnogen abeparvovek za intartekalnu primjenu; P: unaprijed definirano (engl. prespecified); RULM: Revidirani modul za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. Revised Upper Limb Module); S: statistički značajno (engl. statistically significant); SD: standardna devijacija (engl. standard deviation); SE: standardna pogreška (engl. standard error); SMA: spinalna mišićna atrofija; U: nepoznato (engl. unknown)

Tablica 7: Ishodi vezani uz sigurnost – neizravna usporedba - prilagođena neizravna usporedba liječenja sa zajedničkim komparatorom (sidrena MAIC) onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT; Itvisma®) iz ispitivanja STEER i nusinersena (Spinraza®) iz ispitivanja CHERISH – štetni događaji koji su nastali tijekom liječenja i ozbiljni štetni događaji koji su nastali tijekom liječenja [PICO 1]

Vremenska točka	**OAV101 IT / Nusinersen**		**Placebo postupak**	
Ishod **Identifikacijska oznaka studije/ ID**	**Broj (N) ili efektivna veličina uzorka (ESS)**	**Bolesnici s događajem (%)**	**Broj (N) ili efektivna veličina uzorka (ESS)**	**Bolesnici s događajem (%)**
52. tjedan				
Štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE)[a]				
OAV101 IT u usporedbi s Placebo postupkom				
STEER[b]	45	98.2	30	90.5
Nusinersen u usporedbi s Placebo postupkom				
CHERISH[c]	84	92.06	42	95.2
Ozbiljan štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Serious Treatment-Emergent Adverse Event, STEAE)[d]				
OAV101 IT u usporedbi s Placebo postupkom				
STEER[b]	45	24.0	30	29.2
Nusinersen u usporedbi s Placebo postupkom				
CHERISH[c]	84	15.3	42	23.6

Napomena: Ponderi prilagođene neizravne usporedbe liječenja (engl. Matched Adjusted Indirect Comparison, MAIC) korišteni su za izračun ponderiranog udjela sudionika s događajem, izraženog u postotcima. Ponderirane veličine uzoraka nisu navedene.

[a]Štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE) definiran je kao svaki događaj koji nije bio prisutan prije početka liječenja ili svaki već prisutan događaj koji se nakon izlaganja liječenju pogoršao u pogledu intenziteta ili učestalosti. U ispitivanjima STEER i CHERISH štetni događaji nastali tijekom liječenja razvrstani su prema težini na blage (prolazni i bez utjecaja na svakodnevne aktivnosti), umjerene (uzrokuju dovoljno izraženu nelagodu da ometaju svakodnevne aktivnosti) ili teške (uzrokuju znatnu nelagodu koja znatno utječe na svakodnevne aktivnosti ili onemogućuje njihovo obavljanje).

[b]Populacija bolesnika iz ispitivanja STEER predstavlja skup bolesnika uključenih u analizu neizravne usporedbe liječenja nakon uparivanja i prilagodbe

[c]Populacija bolesnika iz ispitivanja CHERISH predstavlja skup bolesnika uključenih u analizu sigurnosti.

[d]Ozbiljan štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Serious Treatment-Emergent Adverse Event, STEAE) definiran je kao svaki štetan događaj nastao tijekom liječenja koji ispunjava bilo koji od sljedećih kriterija: smrtni ishod ili životna ugroženost; hospitalizacija ili produljenje hospitalizacije; trajna ili znatna onesposobljenost ili invaliditet odnosno prirođena anomalija ili urođena mana.

ESS: efektivna veličina uzorka (engl. effective sample size); IT: intratekalna primjena (engl. intrathecal); ITC, neizravna usporedba liječenja (engl. indirect treatment comparison); N: broj bolesnika; MAIC: prilagođena neizravna usporedba liječenja (engl. matching-adjusted indirect comparison); STEAE: ozbiljan štetni događaj nastao tijekom liječenja (engl. serious treatment-emergent adverse event); TEAE: štetni događaj nastao tijekom liječenja (engl. treatment-emergent adverse event).

Stajalište Subjekta koji razvija zdravstvenu tehnologiju jest da su Onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT) i nusinersen ostvarili usporediva usporediva poboljšanja rezultata na proširenoj Hammersmithovoj ljestvici funkcionalnih motoričkih funkcija (HFMSE) i revidiranom modulu za gornje udove (RULM) te da su bili povezani s usporedivom učestalošću štetnih događaja nastalih tijekom liječenja i ozbiljnih štetnih događaja nastalih tijekom liječenja.

Nesigurnosti i ograničenja dokaza u populaciji bolesnika koji prethodno nisu liječeni lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, za PICO 1

- Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju zaključio je da razlike između liječenja koje nisu bile statistički značajne dokazuju „usporedivu sigurnost i učinkovitost". Iako Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije izričito tvrdio da je dokazana formalna statistička ekvivalentnost, procjenjivač i suprocjenjivač napominju, kako bi se izbjegla terminološka nejasnoća, da nemogućnost odbacivanja nulte hipoteze o nepostojanju razlike nije dokaz ekvivalentnosti. Vrlo široki intervali pouzdanosti i posljedična nemogućnost odbacivanja nultih hipoteza samo pokazuju da se, zbog velike nesigurnosti, nije mogla utvrditi statistički značajna razlika.
- Kao što je detaljnije objašnjeno u odjeljku 4.3.1.1.1 originalnog dokumenta izvješća o zajedničkoj kliničkoj procjeni, dostavljeni dokazi samo su djelomično usklađeni s ciljnom populacijom definiranom u opsegu procjene te ne uključuju bolesnike koji ne mogu samostalno sjediti ni bolesnike koji mogu samostalno hodati.
- U osnovnim analizama prilagođene neizravne usporedbe liječenja (engl. Matched Adjusted Indirect Comparison, MAIC) nije provedena prilagodba za broj kopija gena *SMN2*, koji je genetski čimbenik koji utječe na težinu bolesti. Zbog toga je ostala velika neravnoteža nakon prilagodbe, a ponderirana populacija bolesnika koja je primala ispitivanu intervenciju u ispitivanju STEER imala je blaži oblik bolesti od populacije u ispitivanju CHERISH. Slične neravnoteže zadržale su se i nakon uparivanja u pogledu dobi pri pojavi simptoma i trajanja bolesti. Te neravnoteže za koje je standardizirana razlika srednjih vrijednosti u svim slučajevima bila > 0.25 predstavljaju veliku sustavnu pristranost u korist ispitivane intervencije, onasemnogen aboparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT). Stoga rezultate treba tumačiti s oprezom jer mogu dovesti do precjenjivanja učinkovitosti i podcjenjivanja broja štetnih događaja.
- Postupkom uparivanja primarna efektivna veličina uzorka (engl. effective sample size, ESS) smanjena je za približno 40 %. Smanjenje takve veličine može upućivati na slabo preklapanje kovarijata između ispitivanja, što potencijalno dovodi do pristranosti i nevaljanih standardnih pogrešaka, a time i intervala pouzdanosti. Nadalje, analiza osjetljivosti pokazala je da je pokušaj dodatne prilagodbe za druge važne kovarijate, kao što su broj kopija gena *SMN2* i početni rezultat na Revidiranom modulu za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (RULM), doveo do daljnjeg smanjenja efektivne veličine uzorka na ≤ 21. Zajedno, ti problemi dovode u pitanje primjenjivost rezultata analize neizravne usporedbe liječenja na ciljnu populaciju za PICO 1.

- Usporedivost populacija bolesnika ograničena je vremenskim razmakom od 10 godina između ispitivanja. Taj razmak vjerojatno obuhvaća promjene u uobičajenom standardu liječenju, potpornoj terapiji i praksama praćenja štetnih događaja. Posljedično, te vremenske razlike stvaraju rizik od neizmjerenog zbunjujućeg učinka i pristranosti u izvješćivanju (engl. confounding and reporting bias), što može ograničiti usporedivost funkcionalnih ishoda i ishoda povezanih sa sigurnošću između intervencije i tehnologije usporedbe.
- Sve prijavljene p-vrijednosti koje se odnose na relativnu učinkovitost onasemnogen aboparvoveka za intratekalnu primjenu u usporedbi sa nusinersenom nominalne su p-vrijednosti. Iako je Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnlogiju unaprijed planirao te neizravne analize, nije provedena kontrola višestrukosti. Stoga te rezultate treba tumačiti s oprezom.

Rezultati relativne učinkovitosti i sigurnosti u bolesnika koji su prethodno primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT), a odnose se na PICO 1 u populaciji bolesnika 1 (cjelokupna navedena indikacija), prikazani su u tablicama 8 i 9.

Tablica 8: Rezultati relativne učinkovitosti (promjena u odnosu na početnu vrijednost (CFB) rezultata na Hammersmithovoj proširenoj ljestvici za ocjenu motoričke funkcije (HFMSE) i Revidiranom modulu za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (RULM) u populaciji bolesnika 1 (cjelokupna navedena indikacija) – PICO 1, bolesnici sa spinalnom mišićnom atrofijom koji su prethodno primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT) - prilagođena neizravna usporedba liječenja bez zajedničkog komparatora (neusidrena MAIC): onasemnogen aboparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT) (ispitivanje STRENGTH) u usporedbi s nusinersenom ili risdiplamom (ispitivanje SAPPHIRE)

Vremenska točka	**OAV101 IT / Nusinersen ili Risdiplam**			**Razlika između skupina**	
Ishod **Identifikacijska oznaka studije/ID**	**Broj (N) ili efektivna veličina uzorka**	**Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)**	**Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost (SE)**	**Razlika srednjih vrijednosti (95 %-CI)** **p - vrijednost**	**Testiranje hipoteze**
52. tjedan					
Hammersmithova proširena ljestvica za ocjenu motoričke funkcije (engl. Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HFMSE)[a]					
OAV101 IT					
STRENGTH[b]	14	27.8 (12.34)	0.88 (1.20)	NA	1: NA - 2: P - 3: C
Nusinersen ili Risdiplam					
SAPPHIRE[c]	50	27.8 (10.6)	-1.2 (0.66)	NA	1: NA - 2: P - 3: C
OAV101 IT u odnosu na Nusinersen ili Risdiplam				2.08 (-0.60, 4.76) 0.128	1: NO - 2: P - 3: NC
Vrsta neizravne usporedbe liječenja				MAIC	
Revidirani modul za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. Revised Upper Limb Module, RULM)[d]					
OAV101 IT					
STRENGTH[b]	14	27.3 (5.07)	-1.10 (0.63)	NA	1: NA - 2: P - 3: C
Nusinersen ili Risdiplam					
SAPPHIRE[c]	50	27.3 (5.8)	0.1 (0.40)	NA	1: NA - 2: P - 3: C
OAV101 IT u odnosu na Nusinersen ili Risdiplam				-1.20 (-2.67, 0.27) 0.109	1: NS - 2: P - 3: NC
Vrsta neizravne usporedbe liječenja				MAIC	

[a] HFMSE Hammersmithova proširena ljestvica za ocjenu motoričke funkcije (engl. Hammersmith Motor Functional Scale – Expanded) je ljestvica za procjenu specifična za spinalnu mišićnu atrofiju koja se sastoji od 33 stavke pri čemu se svaka motorička vještina ocjenjuje na ljestvici od 3 stupnja, od 0 (bez odgovora) do 2 (potpuni odgovor). Ukupni rezultat kreće se od 0 do 66, a viši rezultati upućuju na višu razinu sposobnosti.

[b] Populacija bolesnika u ispitivanju STRENGTH predstavlja skup bolesnika uključenih u analizu neizravne usporedbe liječenja nakon uparivanja i prilagodbe.

[c] Populacija bolesnika u ispitivanju SAPPHIRE obuhvaća sudionike u dobi od 2 do 12 godina koji su primali placebo uz istodobnu primjenu nusinersena ili risdiplama, lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMT)

[d] RULM Revidirani modul za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. Revised Upper Limb Module, RULM) je ljestvica specifična za spinalnu mišićnu atrofiju kojom se procjenjuje motorička funkcija gornjih ekstremiteta. Sastoji se od 19 stavki koje se boduju: 18 stavki boduje se ocjenama od 0 (nemogućnost izvođenja) do 2 (potpuno izvođenje), a jedna stavka ocjenama od 0 (nemogućnost izvođenja) do 1 (mogućnost izvođenja). Ukupni rezultat može biti od 0 do 37, pri čemu viši rezultat označava višu razinu sposobnosti.

C: provedena kontrola višestrukosti (engl. controlled for multiplicity); CFB: promjena u odnosu na početnu vrijednost (engl. change from baseline); CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); ESS: efektivna veličina uzorka (engl. effective sample size); HFMSE: Hammersmithova proširena ljestvica za ocjenu motoričke funkcije (engl. Hammersmith Motor Functional Scale – Expanded); IT: intratekalna primjena (engl. intrathecal); ITC: neizravna usporedba liječenja (engl. indirect treatment comparison); MAIC: prilagođena neizravna usporedba liječenja (engl. matching-adjusted indirect comparison); MD: razlika srednjih vrijednosti (engl. mean difference); N: broj bolesnika; NA: nije primjenjivo (engl. not applicable); NC: nije provedena kontrola višestrukosti (engl. not controlled for multiplicity); NO: nominalna p-vrijednost; NS: nije statistički značajno (engl. not statistically significant); OA IT: onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu; P: unaprijed specificirano (engl. prespecified); RULM: revidirani modul za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. Revised Upper Limb Module); S: statistički značajno (engl. statistically significant); SD: standardna devijacija (engl. standard deviation); SE: standardna pogreška (engl. standard error); SMA: spinalna mišićna atrofija (engl. spinal muscular atrophy)

Tablica 9. Rezultati povezani sa sigurnosti (štetni događaji nastali tijekom liječenja, TEAE i ozbiljni štetni događaji nastali tijekom liječenja, STEAE) u populaciji bolesnika 1 (cjelokupna navedena indikacija) – PICO 1, bolesnici sa spinalnom mišićnom atrofijom koji su prethodno primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMI) – prilagođena neizravna usporedba liječenja bez zajedničkog komparatora (neusidrena MAIC): onasemnogen abeparvovek za intrateklanu primjenu (OA IT), ispitivanje STRENGTH] u usporedbi s nusinersenom ili risdiplamom (ispitivanje SAPPHIRE)

Vremenska točka	**OAV101 IT / Nusinersen**	
Ishod **Identifikacijska oznaka studije/ ID**	**Broj (N) ili efektivna veličina uzorka**	**Bolesnici s događajem (%)**
52. tjedan		
Štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE)		
OAV101 IT		
STRENGTH [a, b]	14	16.3 (100.0)
Nusinersen ili Risdiplam		
SAPPHIRE [c, d]	50	43.0 (86.0)
Ozbiljan štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Serious Treatment-Emergent Adverse Event, STEAE)		
OAV101 IT		
STRENGTH [b, e]	14	1.8 (8.89)
Nusinersen ili Risdiplam		
SAPPHIRE[c, d]	50	5.0 (10.0)

Napomena: Ponderi prilagođene neizravne usporedbe liječenja (engl. Matched Adjusted Indirect Comparison, MAIC) upotrijebljeni su za izračun ponderiranog udjela sudionika u kojih se poajvio događaj, izraženog u postotcima. Ponderirane veličine uzorka nisu navedene.

[a]Štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE) se definira kao svaki događaj koji nije bio prisutan prije početka liječenja ili kao svaki već postojeći događaj koji se nakon izlaganja liječenju pogorša u smislu intenziteta ili učestalosti. U ispitivanju STRENGTH štetni događaji nastali tijekom liječenja razvrstani su na blage (prolazni i ne utječu na svakodnevne aktivnosti), umjerene (uzrokuju dovoljno izraženu nelagodu da ometaju svakodnevne aktivnosti) ili teške (uzrokuju znatnu nelagodu koja značajno utječe na svakodnevne aktivnosti ili onemogućuje njihovo obavljanje).

[b]Populacija bolesnika u ispitivanju STRENGTH predstavlja skup bolesnika uključenih u analizu neizravne usporedbe liječenja nakon uparivanja i prilagodbe.

[c]Štetni događaji nastali tijekom liječenja (engl. Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) i ozbiljni štetni događaji nastali tijekom liječenja (engl. Serious Treatment-Emergent Adverse Events, STEAE) navedeni su u primarnoj publikaciji kliničkog ispitivanja SAPPHIRE. Međutim, pojedinosti o stupnjevanju ishoda povezanih sa sigurnošću nisu jasno opisane; navedeno je samo da su se procjenjivali štetni događaji i njihov stupanj težine.

[d]Populacija bolesnika u ispitivanju SAPPHIRE obuhvaća sudionike u dobi od 2 do 12 godina koji su primali placebo uz istodobnu primjenu nusinersena ili risdiplama, lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMT).

[e]Ozbiljan štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Serious Treatment-Emergent Adverse Event, STEAE) definiran je kao svaki štetan događaj nastao tijekom liječenja koji ispunjava bilo koji od sljedećih kriterija: smrtni ishod ili životna ugroženost; hospitalizacija ili produljenje hospitalizacije; trajna ili znatna onesposobljenost ili invaliditet odnosno prirođena anomalija ili urođena mana. Za procjenu težine štetnih događaja nije primijenjena ljestvica stupnjevanja (npr. NCI CTCAE).

DMT: lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. disease-modifying therapies, DMI); ESS: efektivna veličina uzorka (engl. effective sample size); IT: intratekalna primjena (engl. intrathecal); ITC: neizravna usporedba liječenja (engl. indirect treatment comparison); N: broj bolesnika; MAIC: prilagođena neizravna usporedba liječenja (engl. matching-adjusted indirect comparison); NCI CTCAE: Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events); STEAE: ozbiljan štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. serious treatment-emergent adverse event); TEAE: štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. treatment-emergent adverse event).

Stajalište Subjekta koji razvija zdravstvenu tehnologiju jest da su onasemnogen abeparvovek za intatekalnu primjenu (OA IT) i nusinersen ili risdiplam ostvarili usporediva poboljšanja rezultata na Hammersmithovoj proširenoj ljestvici za ocjenu motoričke funkcije, iako razlike nisu bile statistički značajne, te usporediva poboljšanja rezultata na Revidiranom modulu za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta. Primjena onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT) bila je povezana s većom učestalošću štetnih događaja nastalih tijekom liječenja (TEAE) nego primjena nusinersena ili risdiplama, dok je učestalost ozbiljnih štetnih događaja nastalih tijekom liječenja (STEAE) bila usporediva. Međutim, taj nalaz treba tumačiti s oprezom jer su bolesnici u usporednim skupinama nastavili prethodno započeto aktivno liječenje, dok su bolesnici u intervencijskoj skupini započeli novo liječenje. Stoga bi na veću učestalost štetnih događaja nastalih tijekom liječenja (TEAE) kod primjene onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT) mogao utjecati početni porast učestalosti štetnih događaja povezan sa započinjanjem novog liječenja.

Nesigurnosti i ograničenja dokaza u populaciji bolesnika koji su prethodno primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT), za PICO 1

- Iako se objedinjena usporedna skupina pretežno sastoji od bolesnika liječenih nusinersenom, činjenica da je 20 % bolesnika liječeno risdiplamom uvodi određenu heterogenost u pogledu izloženosti liječenju. To ne isključuje primjenu ove analize za PICO 1, ali unosi nesigurnost u pogledu toga u kojoj mjeri prilagođeni učinci odražavaju razlike u liječenju koje se mogu pripisati upravo nusinersenu.
- Nepostojanje izravnih usporednih podataka ili povezane mreže dokaza koja bi omogućila primjenu neizravnih usporedbi liječenja sa zajedničkim komparatorom (usidrenih) zahtijevalo je primjenu neizravnih usporedbi liječenja bez zajedničkog komparatora (neusidrenih) za procjenu relativnih učinaka za sve ishode. Nekoliko modifikatora učinka liječenja (engl. treatment effect modifiers, TEM) i prognostičkih čimbenika nije bilo dostupno ili nije bilo usklađeno u skupovima podataka kliničkog ispitivanja SAPPHIRE i STRENGTH. Time se povećava vjerojatnost preostalog zbunjujućeg utjecaja, što ograničava sigurnost zaključaka o uzročno-posljedičnim odnosima koji se mogu izvesti iz prilagođenih procjena.
- Smanjenje efektivne veličine uzorka (engl. effective sample size, ESS) nakon postupka ponderiranja upućuje na to da bi prilagođeni rezultati mogli biti osjetljivi na male promjene ulaznih obilježja, što pridonosi većoj statističkoj nesigurnosti.

PICO 2

Kao odgovor na PICO 2 u bolesnika koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT), Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD) dostavio je prilagođenu neizravnu usporedbu liječenja sa zajedničkim komparatorom (usidrenu MAIC), u kojoj je usporedio onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT), primjenom podataka o pojedinačnim bolesnicima (engl. individual patient data, IPD) iz ispitivanja STEER, s risdiplamom, primjenom zbirnih podataka (engl. summary-level data, SLD) iz drugog dijela ispitivanja SUNFISH. SUNFISH, drugi dio, randomizirano je, slijepo, kontrolirano ispitivanje faze 3 u kojem se risdiplam uspoređivao s placebom u bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) u dobi od 2 do 25 godina koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT) [11, 12].

Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju dostavio je i rezultate mrežne meta-regresijske analize na više razina (engl. multilevel network meta-regression, ML-NMR) kao dodatnu analizu za PICO 2 u bolesnika koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT). Ti su rezultati prikazani i razmotreni u Dodatku C.1.1.2 izvješća o zajedničkoj kliničkoj procjeni (JCA).

Kao usporedne dokaze za PICO 2 u bolesnika koji su prethodno primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT), Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD) dostavio je i istu prilagođenu neizravnu usporedbu liječenja bez zajedničkog komparatora (neusidrenu MAIC) kao za PICO 1. U toj se analizi uspoređuje onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT) iz ispitivanja STRENGTH, u kojem je sudjelovala jedna skupina bolesnika, s objedinjenom usporednom skupinom iz ispitivanja SAPPHIRE, koju su činili bolesnici koji su primali nusinersen ili risdiplam. Budući da je samo 20 % bolesnika u objedinjenoj usporednoj skupini primalo risdiplam, procjenjivač i suprocjenjivač ne prihvaćaju te podatke kao usporedne dokaze za PICO 2 u bolesnika koji su prethodno primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT).

Rezultati relativne učinkovitosti i sigurnosti u bolesnika koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT), a odnose se na PICO 2 u populaciji bolesnika 1 (cjelokupna navedena indikacija), prikazani su u tablicama 10, 11 i 12.

Tablica 10: Rezultati relativne učinkovitosti – neizravna usporedba: prilagođena neizravna usporedba liječenja sa zajedničkim komparatorom (usidrena MAIC) onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT; Itvisma®) iz ispitivanja STEER u usporedbi s risdiplamom (Evrysdi®) iz drugog dijela ispitivanja SUNFISH – promjena u odnosu na početnu vrijednost (engl. change from baseline, CFB) rezultata na Hammersmithovoj proširenoj ljestvici za ocjenu motoričke funkcije (HFMSE) i Revidiranom modulu za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (RULM) [PICO 2]

Vremenska točka		**OAV101 IT / Risdiplam**		**Placebo / Placebo postupak**			**Razlika između skupina**	
Ishod **Identifikacijska oznaka studije/ ID**	**Broj (N) ili efektivna veličina uzorka**	**Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)**	**Srednja vrijednost promjene u odnosu na početne vrijednosti (SE)**	**Broj (N) ili efektivna veličina uzorka**	**Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)**	**Srednja vrijednost promjene u odnosu na početne vrijednosti (SE)**	**Razlika srednjih vrijednosti (95 %-CI) p-vrijednost**	**Testiranje hipoteze**
52. tjedan								
Hammersmithova proširena ljestvica za ocjenu motoričke funkcije (engl. Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HFMSE)[a]								
OAV101 IT u usporedbi s placebo postupkom								
STEER[b]	22	15.5 (13.02)	1.97 (0.53)	25	17.7 (11.27)	-0.53 (0.78)	2.51 (0.64, 4.37) 0.009	1: S - 2: P - 3: C
Risdiplam u usporedbi s placebom								
Drugi dio ispitivanja SUNFISH [c]	120	16.1 (12.46)	0.95 (0.34)	60	16.6 (12.09)	0.37 (0.46)	0.58 (-0.53, 1.69) 0.390	1: NS - 2: P - 3: C
OAV101 IT u usporedbi s Risdiplamom							1.93 (-0.25, 4.10) 0.082	1: NS - 2: P - 3: NC
Vrsta neizravne usporedbe liječenja							MAIC	
Revidirani modul za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. Revised Upper Limb Module, RULM)[d]								
OAV101 IT u usporedbi s kontrolom								
STEER[b]	25	17.3 (6.12)	0.96 (0.61)	25	16.6 (6.29)	0.83 (0.54)	0.13 (-1.49, 1.75) 0.875	1: NS - 2: P - 3: C

Risdiplam u usporedbi s placebom								
Drugi dio ispitivanja SUNFISH[c]	119	19.7 (7.22)	1.61 (0.31)	58	20.9 (6.41)	0.02 (0.43)	1.59 (0.55, 2.62) 0.047	1: S - 2: P - 3: C
OAV101 IT u usporedbi s Risdiplamom							-1.46 (-3.38, 0.46) 0.137	1: NS - 2: P - 3: NC
Vrsta neizravne usporedbe liječenja								MAIC

[a] HFMSE (Hammersmithova proširena ljestvica za ocjenu motoričke funkcije, engl. Hammersmith Motor Functional Scale – Expanded) je ljestvica za procjenu specifična za spinalnu mišićnu atrofiju koja se sastoji od 33 stavke pri čemu se svaka motorička vještina ocjenjuje na ljestvici od 3 stupnja, od 0 (bez odgovora) do 2 (potpuni odgovor). Ukupni rezultat kreće se od 0 do 66, a viši rezultati upućuju na višu razinu sposobnosti. Rezultati neizravne usporedbe liječenja stavljeni su u kontekst su primjenom objavljene vrijednosti minimalne klinički važne razlike (engl. minimal clinically important difference, MCID) od 1.46 za poboljšanje rezultata na ljestvici HFMSE u bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom tipa 2 koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti [8].

[b] Populacija bolesnika iz ispitivanju STEER odgovara skupu bolesnika uključenih u analizu neizravne usporedbe liječenja nakon uparivanja i prilagodbe.

[c] Populacija bolesnika iz drugog djela ispitivanja SUNFISH odgovara populaciji bolesnika prema načelu namjere liječenja (engl. intention-to-treat, ITT).

[d] Revidirani modul za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. Revised Upper Limb Module, RULM) je ljestvica specifična za spinalnu mišićnu atrofiju kojom se procjenjuje motorička funkcija gornjih udova. Sastoji se od 19 stavki koje se boduju: 18 stavki boduje se ocjenama od 0 (nemogućnost izvođenja) do 2 (potpuno izvođenje), a jedna stavka ocjenama od 0 (nemogućnost izvođenja) do 1 (mogućnost izvođenja). Ukupni rezultat može biti od 0 do 37, pri čemu viši rezultat označava višu razinu sposobnosti. Rezultati neizravne usporedbe liječenja stavljeni su u kontekst primjenom objavljene vrijednosti minimalne klinički važne razlike (engl. minimal clinically important difference, MCID) od 2.0 za ljestvicu RULM u bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom koji ne mogu samostalno hodati [10, 13].

C: provedena kontrola višestrukosti (engl. controlled for multiplicity); CFB: promjena u odnosu na početnu vrijednost (engl. change from baseline); CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); DMT: lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. disease modifying therapies); ESS: efektivna veličina uzorka (engl. effective sample size); HFMSE: Hammersmithova proširena ljestvica za ocjenu motoričke funkcije (engl. Hammersmith Motor Functional Scale – Expanded); IT: intratekalna primjena (engl. intrathecal); ITC: neizravna usporedba liječenja (engl. indirect treatment comparison); ITT: načelo namjere liječenja (engl. intention-to-treat); MAIC: prilagođena neizravna usporedba liječenja (engl. matching - adjusted indirect comparison); MCID: minimalna klinički važna razlika (engl. minimal clinically important difference); MD: razlika srednjih vrijednosti (engl. mean difference); N: broj bolesnika; NC: nekontrolirana višestrukost (engl. not controlled for multiplicity); NP: nije unaprijed definirano (engl. not prespecified); NR: nije navedeno (engl. not reported); NS: nije statistički značajno (engl. not statistically significant); OA IT: onasemnogen abeparvovek za intartekalnu primjenu; P: unaprijed definirano (engl. prespecified); RULM: Revidirani modul za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. Revised Upper Limb Module); S: statistički značajno (engl. statistically significant); SD: standardna devijacija (engl. standard deviation); SE: standardna pogreška (engl. standard error); SMA: spinalna mišićna atrofija; U: nepoznato (engl. unknown)

Tablica 11. Rezultati relativne učinkovitosti – neizravna usporedba: prilagođena neizravna usporedba liječenja sa zajedničkim komparatorom (sidrena MAIC analiza) onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT; Itvisma®) iz ispitivanja STEER u odnosu na risdiplam (Evrysdi®) iz drugog dijela ispitivanja SUNFISH – ljestvica ukupnog kliničkog dojma o poboljšanju/promjeni (engl. Clinical Global Impression of Improvement/Change, CGI-I/C) [PICO 2]

Vremenska točka Ishod Identifikacijska oznaka studije/ ID	OAV101 IT / Risdiplam Broj (N)	 Bolesnici s događajem (%)	Placebo/ Placebo postupak Broj (N)	 Bolesnici s događajem (%)	Razlika između skupina RR (95 %-CI) p-vrijednost	 Testiranje hipoteze
52. tjedan						
Ljestvica ukupnog kliničkog dojma o poboljšanju/promjeni (engl. Clinical Global Impressions Scale - Improvement/Change, CGI-I/C)[d]						
OAV101 IT u odnosu na Placebo postupak						
STEER[b]	20	64.3	23	39.4	1.63 (0.87, 3.06) 0.128	1: NS - 2: NP - 3: NC
Risdiplam u odnosu na Placebo						
Drugi dio ispitivanja						
SUNFISH[c]	120	47.5	60	40.0	1.19 (0.83, 1.71) 0.346	1: NS - 2: P - 3: C
OAV101 IT u usporedbi s Risdiplamom					1.37 (0.67, 2.84) 0.389	1: NS - 2: NP - 3: NC
Vrsta neizravne usporedbe liječenja					MAIC	

[a] HFMSE (Hammersmithova proširena ljestvica za ocjenu motoričke funkcije, engl. Hammersmith Motor Functional Scale – Expanded) je ljestvica za procjenu specifična za spinalnu mišićnu atrofiju koja se sastoji od 33 stavke pri čemu se svaka motorička vještina ocjenjuje na ljestvici od 3 stupnja, od 0 (bez odgovora) do 2 (potpuni odgovor). Ukupni rezultat kreće se od 0 do 66, a viši rezultati upućuju na višu razinu sposobnosti. Rezultat promjene u odnosu na početnu vrijednost (engl. Change from Baseline, CFB) ≥ 0 bodova upućuje na stabilizaciju motoričke funkcije, dok rezultat CFB-a ≥ 3 boda predstavlja znatno poboljšanje, uz minimalnu klinički važnu razliku (engl. minimal clinically importance difference, MCID) od 1.5 bodova.

[b] Populacija bolesnika iz ispitivanju STEER odgovara skupu bolesnika uključenih u analizu neizravne usporedbe liječenja nakon uparivanja i prilagodbe.

[c] Populacija bolesnika iz drugog djela ispitivanja SUNFISH odgovara populaciji bolesnika prema načelu namjere liječenja (engl. intention-to-treat, ITT).

[d] Ljestvica ukupnog kliničkog dojma o poboljšanju/promjeni, (engl. Clinical Global Impressions Scale - Improvement/Change, CGI-I/C) je ljestvica kliničke procjene ukupnog stanja bolesnika u odnosu na početno stanje, koju ispunjava liječnik. Procjena se provodi na ljestvici od 7 stupnjeva, pri čemu niže vrijednosti označavaju veći stupanj poboljšanja u odnosu na bolesnikovo stanje na početku ispitivanja. Rezultati se mogu kategorizirati kao udio bolesnika u kojih je zabilježeno poboljšanje (rezultat nakon početka ispitivanja: 1 = vrlo veliko poboljšanje, 2 = veliko poboljšanje ili 3 = minimalno poboljšanje) ili kao udio bolesnika čije je stanje ostalo stabilno odnosno pogoršalo se (rezultat nakon početka ispitivanja: 4 = bez promjene, 5 = minimalno pogoršanje, 6 = veliko pogoršanje ili 7 = vrlo veliko pogoršanje). Postotci predstavljaju udio bolesnika u kojih je zabilježeno bilo kakvo poboljšanje u odnosu na početno stanje.

C: provedena kontrola višestrukosti (engl. controlled for multiplicity); CFB: promjena u odnosu na početnu vrijednost (engl. change from baseline); CGI-I/C: Ljestvica ukupnog kliničkog dojma o poboljšanju/promjeni (engl. Clinical Global Impressions Scale - Improvement/Change); CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); IT: intratekalna primjena (engl. intrathecal); ITC: neizravna usporedba liječenja (engl. indirect treatment comparison); ITT: analiza prema načelu namjere liječenja (engl. intent-to-treat); MAIC: prilagođena neizravna usporedba liječenja (engl. matching-adjusted indirect comparison); MCID: minimalna klinički važna razlika (engl. minimal clinically importance difference); N: broj bolesnika (engl. number of patients); NC: nekontrolirana višestrukost (engl. not controlled for multiplicity); NP: nije unaprijed definirano (engl.not prespecified); NS: nije statistički

značajno (engl. not statistically significant); OA IT: onasemnogen abeparvovek za intartekalnu primjenu; P: unaprijed definirano (engl. prespecified); RR: omjer rizika (engl. risk ratio); S: ststistički značajno (engl. statistically significant); SMA: spinalna mišićna atrofija (engl. spinal muscular atrophy)

Tablica 12. Rezultati povezani sa sigurnošću primjene – neizravna usporedba: prilagođena neizravna usporedba liječenja (MAIC) onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT; Itvisma®) iz ispitivanja STEER u usporedbi s risdiplamom (Evrysdi®) iz drugog dijela ispitivanja SUNFISH – neželjeni događaji nastali tijekom liječenja (TEAE) i ozbiljni neželjeni događaji nastali tijekom liječenja (STEAE) [PICO 2]

Vremenska točka	OAV101 IT / Risdiplam		Placebo/ Placebo postupak	
Ishod Identifikacijska oznaka studije/ ID	Broj (N) ili efektivna veličina uzorka (ESS)	Bolesnici s događajem (%)	Broj (N) ili efektivna veličina uzorka (ESS)	Bolesnici s događajem (%)
52. tjedan				
Štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE)[a]				
OAV101 IT u usporedbi s Placebo postupkom				
STEER[b]	22	98.1	25	87.7
Risdiplam u usporedbi s placebom				
Drugi dio ispitivanja SUNFISH[c]	120	92.5	60	91.7
Ozbiljan štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Serious Treatment-Emergent Adverse Event, STEAE)[d]				
OAV101 IT u usporedbi s Placebo postupkom				
STEER[b]	22	34.7	25	43.6
Risdiplam u usporedb s Placebom				
Drugi dio ispitivanja SUNFISH[c]	120	20.0	60	18.3

Napomena: Ponderi prilagođene neizravne usporedbe liječenja (engl. Matched Adjusted Indirect Comparison, MAIC) korišteni su za izračun ponderiranog udjela sudionika s događajem, izraženog u postotcima. Ponderirane veličine uzoraka nisu navedene.

[a]Štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE) definiran je kao svaki događaj koji nije bio prisutan prije početka liječenja ili svaki već prisutan događaj koji se nakon izlaganja liječenju pogoršao u pogledu intenziteta ili učestalosti. U ispitivanju STEER štetni događaji nastali tijekom liječenja su ocijenjeni kao blagi (prolazni i bez utjecaja na svakodnevne aktivnosti), umjereni (uzrokuju dovoljno izraženu nelagodu da ometaju svakodnevne aktivnosti) ili teški (uzrokuju znatnu nelagodu koja znatno utječe na svakodnevne aktivnosti ili onemogućuje njihovo obavljanje). U drugom dijelu ispitivanja SUNFISH za procjenu težine štetnih događaja primijenjeni su Zajednički terminološki kriteriji Nacionalnog instituta za rak za štetne događaje (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), verzija 4.03.

[b]Populacija bolesnika iz ispitivanja STEER predstavlja skup bolesnika uključenih u analizu neizravne usporedbe liječenja nakon uparivanja i prilagodbe

[c] Populacija bolesnika u drugom dijelu ispitivanja SUNFISH predstavlja populaciju uključenu u analizu sigurnosti primjene.

[d]Ozbiljan štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Serious Treatment-Emergent Adverse Event, STEAE) definiran je kao svaki štetan događaj nastao tijekom liječenja koji ispunjava bilo koji od sljedećih kriterija: smrtni ishod ili životna ugroženost; hospitalizacija ili produljenje hospitalizacije; trajna ili znatna onesposobljenost ili invaliditet odnosno prirođena anomalija ili urođena mana.

ESS: efektivna veličina uzorka (engl. effective sample size); IT: intratekalna primjena (engl. intrathecal); ITC: neizravna usporedba liječenja (engl. indirect treatment comparison); ITT: načelo namjere liječenja (engl. intent-to-treat); MAIC: prilagođena neizravna usporedba liječenja (engl. matching-adjusted indirect comparison); N: broj bolesnika; NCI CTCAE: Zajednički terminološki kriteriji Nacionalnog instituta za rak za štetne događaje (engl. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events); OA IT: onasemnogen abeparvovek za intartekalnu primjenu (engl. onasemnogene abeparvovec); STEAE: ozbiljni štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. serious treatment-emergent adverse event); TEAE: štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. treatment-emergent adverse event).

Stajalište Subjekta koji razvija zdravstvenu tehnologiju jest da su onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT) i risdiplam ostvarili usporediva poboljšanja rezultata na Hammersmithovoj proširenoj ljestvici za ocjenu motoričke funkcije (HFMSE), pri čemu su rezultati bili jednaki ili viši od objavljenog praga minimalne klinički važne razlike (MCID) od 1.46 bodova za HFMSE. Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju također je zaključio da su onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT) i risdiplam ostvarili usporediva poboljšanja rezultata na Revidiranom modulu za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (RULM) te da su oba liječenja pokazala slične rezultate u pogledu poboljšanja prema Ljestvici ukupnog kliničkog dojma o poboljšanju/promjeni (CGI-I/C). Primjena onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT) i risdiplama bila je povezana s usporedivom učestalošću štetnih događaja nastalih tijekom liječenja (TEAE) i ozbiljnih štetnih događaja nastalih tijekom liječenja (STEAE).

Nesigurnosti i ograničenja dokaza u populaciji bolesnika koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT), za PICO 2

Pri tumačenju svih rezultata relativne učinkovitosti i sigurnosti navedenih u ovom odjeljku potrebno je uzeti u obzir sljedeće glavne, opće nesigurnosti:

- Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju u dokumentaciji koju je podnio (tzv. dossier) zaključio je da razlike između liječenja koje nisu statistički značajne dokazuju njihovu usporedivu sigurnost i učinkovitost. Iako Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije izričito tvrdio da je riječ o formalnoj statističkoj ekvivalenciji, autori procjene napominju, radi izbjegavanja terminoloških nejasnoća, da nemogućnost odbacivanja nul-hipoteze o nepostojanju razlike ne predstavlja dokaz ekvivalencije.

- Dostavljeni dokazi samo se djelomično podudaraju s ciljnom populacijom definiranom opsegom procjene te ne uključuju bolesnike koji ne mogu sjediti ni bolesnike koji mogu samostalno hodati.

- U osnovnim modelima nije provedena prilagodba s obzirom na broj kopija gena *SMN2*, što znači da je u populaciji iz drugog dijela ispitivanja SUNFISH bio znatno veći udio bolesnika s četiri kopije gena *SMN2* u usporedbi s ponderiranom populacijom iz ispitivanja STEER. S druge strane, postupak ponderiranja rezultirao je znatno većim udjelom bolesnika kojima je bila potrebna respiratorna potpora u populaciji iz drugog dijela ispitivanja SUNFISH (38.9 %) u usporedbi s ponderiranom populacijom iz ispitivanja STEER (11.7 – 16.0 %). To predstavlja potencijalni izvor pristranosti. Nadalje, nedostatak podataka o težini skolioze mogao bi dovesti do pristranosti čiji smjer i veličina nisu poznati. Stoga su rezultati općenito povezani s visokim rizikom od pristranosti čiji smjer i veličina nisu poznati.

- Postupkom usklađivanja efektivna veličina uzorka (ESS) smanjena je za približno 63 – 67 %. Smanjenje takvih razmjera upućuje na vrlo slabo preklapanje kovarijata između ispitivanja, što je rezultiralo pseudopopulacijom koja se u velikoj mjeri oslanja na mali broj

opažanja s izrazito visokim ponderima (pojedinačni ponderi bolesnika dosegnuli su maksimalne vrijednosti od 7.8 do 10.07 u skupovima podataka koji su se mogli evaluirati). Prisutnost izrazito visokih pondera dovodi do pristranosti i nepouzdanih intervala pouzdanosti. Nadalje, analize osjetljivosti koje je dostavio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju pokazale su da je pokušaj dodatne prilagodbe za čimbenike s najvećim utjecajem na odabir liječenja (engl. Treatment-Effect Modifiers, TEM), kao što je broj kopija gena *SMN*2, smanjio efektivnu veličinu uzorka ispod unaprijed utvrđenog praga od 40, dok je prilagodba za dob pri pojavi simptoma rezultirala nekonvergencijom modela. Zajedno promatrani, ovi čimbenici dovode u pitanje primjenjivost rezultata analize prilagođene neizravne usporedbe liječenja na ciljnu populaciju PICO-a 2.

- Sve prijavljene p-vrijednosti koje se odnose na relativnu učinkovitost onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT) u usporedbi s risdiplamom nominalne su vrijednosti. Iako je Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD) unaprijed planirao provedbu ovih neizravnih analiza, one nisu bile prilagođene za višestruko testiranje. Stoga rezultate treba tumačiti s oprezom.

PICO 3

Kao odgovor na PICO 3, Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (enhl. Health technology developer, HTD) dostavio je izravnu usporedbu (engl. head-to-head comparison) između onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT) i placebo postupka (engl. sham control) u kontrolnoj skupini ispitivanja STEER, u populaciji bolesnika koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. disease modifying therapy). Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju je naveo da kontrolna skupina koja je primala placebo u ispitivanju STEER predstavlja zamjenski pokazatelj najbolje potporne skrbi (engl. best supportive care, BSC), budući da su obje skupine u ispitivanju primale osnovne nefarmakološke i potporne mjere skrbi.

Također je dostavljena neizravna usporedba bez zajedničkog komparatora (engl. unanchored indirect comparison) onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT) iz ispitivanja STRONG s najboljom potpornom skrbi (BSC), utemeljena na podacima iz kohorte bolesnika uključenih u istraživanje prirodnog tijeka bolesti pod nazivom Pedijatrijsko kliničko istraživanje neuromuskularnih bolesti (engl. Paediatric Neuromuscular Clinical Research, PNCR) (n = 66).

Budući da neprilagođene neizravne usporedbe bez zajedničkog komparatora (engl. unanchored naïve indirect comparisons) predstavljaju dokaze vrlo niske kvalitete, a dostavljeno je i randomizirano kontrolirano ispitivanje (engl. randomized controlled trial, RCT) koje pruža dokaze više razine kvalitete, u izvješću o zajedničkoj kliničkoj procjeni (engl. Joint Clinical Assessment, JCA) prikazana je samo izravna usporedba onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT) i kontrolne skupine koja je primala placebo postupak (engl. sham control) u ispitivanju STEER. Usporedba onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu iz ispitivanja STRONG s najboljom potpornom skrbi (BSC) iz kohorte Pedijatrijskog kliničkog istraživanja neuromuskularnih bolesti (engl. Paediatric Neuromuscular Clinical Research, PNCR) prikazana je

u odjeljku 5.3.1.4. dokumentacije koju je dostavio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (tzv. dossier).

Za procjenu PICO 3 u populaciji bolesnika koji su prethodno primali terapiju koja modificira tijek bolesti (DMT experienced) nisu bili dostupni usporedni dokazi.

Rezultati relativne učinkovitosti i sigurnosti za bolesnike koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT-naïve), a odnose se na PICO 3 u populaciji 1 (cjelokupna navedena indikacija), prikazani su u tablicama 13., 14. i 15.

Tablica 13. Rezultati relativne učinkovitosti (kontinuirani ishodi) iz ispitivanja STEER za populaciju 1 (cjelokupna navedena indikacija) – PICO 3 – izravna usporedba: onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT) u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala placebo postupak (zamjenski pokazatelj najbolje potporne skrbi, BSC)

Vremenska točka	Onasemnogen aberparvovek za intrateklanu primjenu (Itvisma®)			Placebo postupak (zamjenski pokazatelj najbolje potporne skrbi)			Onasemnogen aboparvovek za intratekalnu primjenu (Itvisma®) u odnosu na placebo postupak (zamjenski pokazatelj najbolje potporne skrbi)	
Ishod Identifikacijska oznaka studije/ ID	Broj (N)	Početna vrijednost, srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (LSM CFB) (95% CI)	Broj (N)	Početna vrijednost, srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata LSM CFB (95% CI)	Razlike između liječenja srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (LSM) (95% CI) p-vrijednost	Testiranje hipoteze
Završetak razdoblja praćenja 1[a]								
Hammersmithova proširena ljestvica za ocjenu motoričke funkcije (engl. Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HFMSE)[b]								
	74	17.97 (10.11)	2.41 (1.54, 3.27)	50	18.17 (9.76)	0.52 (-0.53, 1.58)	1.88 (0.52, 3.25) 0.007	1: S - 2: P - 3: C
Revidirani modul za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. Revised Upper Limb Module, RULM)[c]								
	74	16.52 (6.74)	2.46 (1.72, 3.21)	50	17.42 (6.35)	0.97 (0.07, 1.87)	1.49 (0.32, 2.66) 0.013[d]	1: NS - 2: P - 3: C
Procjena iskustva pružatelja skrbi za osobe s neuromuskularnom bolešću (ACEND[ef]) (engl. Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, ACEND), domena 1 (tjelesni utjecaj)	65	45.34 (15.90)	-2.36 (-5.19, 0.47)	47	45.40 (14.71)	-1.10 (-4.44, 2.24)	-1.26 (-5.35, 2.83) 0.543	1: NS - 2: NP – 3: NC

Izvor: Završno izvješće o kliničkom ispitivanju STEER (engl. clinical study report, CSR) (vidjeti bilješku 24 u odjeljku 4.3.6 dokumentacije koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (tzv. dossier))

[a] Završetak razdoblja praćenja 1 definiran je kao prosjek rezultata procjena provedenih u 48. i 52. tjednu za ljestvice HFMSE i RULM.

[b] Hammersmithova proširena ljestvica za ocjenu motoričke funkcije, engl. Hammersmith Motor Functional Scale – Expanded, HFMSE) je ljestvica za procjenu specifična za spinalnu mišićnu atrofiju koja se sastoji od 33 stavke pri čemu se svaka motorička vještina ocjenjuje na ljestvici od 3 stupnja, od 0 (bez odgovora) do 2 (potpuni odgovor). Ukupni rezultat kreće se od 0 do 66, a viši rezultati upućuju na višu razinu sposobnosti. Rezultati neizravne usporedbe liječenja stavljeni su u kontekst su primjenom objavljene vrijednosti minimalne klinički važne razlike (engl. minimal clinically important difference, MCID) od 1.46 za poboljšanje rezultata na ljestvici HFMSE u bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom tipa 2 koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti.

[c] Revidirani modul za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. Revised Upper Limb Module, RULM) je ljestvica specifična za spinalnu mišićnu atrofiju kojom se procjenjuje motorička funkcija gornjih udova. Sastoji se od 19 stavki koje se boduju: 18 stavki boduje se ocjenama od 0 (nemogućnost izvođenja) do 2 (potpuno izvođenje), a jedna stavka ocjenama od 0 (nemogućnost izvođenja) do 1 (mogućnost izvođenja). Ukupni rezultat može biti od 0 do 37, pri čemu viši rezultat označava višu razinu sposobnosti. Rezultati neizravne usporedbe liječenja stavljeni su u kontekst primjenom objavljene vrijednosti minimalne klinički važne razlike (engl. minimal clinically important difference, MCID) od 2.0 za ljestvicu RULM u bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom koji ne mogu samostalno hodati [13]

[d] Razlika nije bila statistički značajna pri primjeni razine značajnosti alfa od 0.0025, u skladu s unaprijed definiranim planom višestrukog testiranja.

[e] Instrument Procjena iskustva pružatelja skrbi za osobe s neuromuskularnom bolešću (engl. Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, ACEND) mjeri utjecaj skrbi o djeci s teškim neuromuskularnim bolestima na njihove pružatelje skrbi. Instrument se sastoji od 41 stavke raspoređene u dvije domene. Domena 1 odnosi se na tjelesni utjecaj te obuhvaća 23 stavke raspoređene u četiri poddomene. Ukupni rezultat kreće se od 0 do 100, pri čemu viši rezultat označava bolje iskustvo pružatelja skrbi.

[f] Podaci prikupljeni instrumentom ACEND odnose se na procjenu provedenu u 52. tjednu.

ACEND: Procjena iskustva pružatelja skrbi za osobe s neuromuskularnom bolešću (engl. Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, ACEND); BSC: najbolja potporna skrb (engl. best supportive care); C: kontrolirano (engl. controlled); CFB: promjena u odnosu na početnu vrijednost (engl. change from baseline); CI: interval pouzdanosti (eng. confidence interval); CSR: izvješće o kliničkom ispitivanju (engl. clinical study report); DMT: lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. disease-modifying therapies); HFMSE: Hammersmithova proširena ljestvica za ocjenu motoričke funkcije (engl. Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded); IT: intratekalna primjena (engl. intrathecal); LSM: srednja vrijednost procjenjena metodom najmanjih kvadrata (engl. least squares mean); MCID: minimalna klinički značajna razlika (engl. minimal clinically important difference); N: broj bolesnika uključenih u analizu (engl. number of patients in the analysis); NS: nije statistički značajno (engl. non-significant); NP: nije unaprijed definirano (engl. not pre-specified); P: unaprijed definirano (engl. pre-specified); RULM: Revidirani modul za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. Revised Upper Limb Module, RULM; S: statistički značajno (engl. significant); SD: standardna devijacija (engl. standard deviation); SMA: spinana mišićna atrofija (engl. spinal muscular atrophy)

Tablica 14: Rezultati relativne učinkovitosti (binarni ishodi) iz ispitivanja STEER za populaciju 1 (cjelokupna navedena indikacija) – PICO 3 – izravna usporedba: onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT) u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala placebo postupak (zamjenski pokazatelj najbolje potporne skrbi, BSC)

Vremenska točka Ishod Identifikacijska oznaka studije/ ID	Onasomnogen aberparvovek za intartekalnu primjenu (Itvisma®) Broj (N)	 Bolesnik s događajem n (%)	Placebo postupak (zamjenski pokazatelj najbolje potporne skrbi) Broj (N)	 Bolesnik s događajem n (%)	Onasomnogen aboparvovek za intratekalnu primjenu (Itvisma®) u usporedbi s placebo postupkom (zamjenski pokazatelj najbolje potporne skrbi) RR (95% CI) p-vrijednost	 Testiranje hipoteze	 RD (95 %-CI) p-vrijednost	 Testiranje hipoteze
52. tjedan								
Ljestvica ukupnog kliničkog dojma o poboljšanju/promjeni (engl. Clinical Global Impressions Scale - Improvement/Change, CGI-I/C)[a]								
	75	47 (68.1)	51	23 (48.9)	1.39 (1.00, 1.94) 0.052	1: NS - 2: NP - 3: NC	0.19 (0.01, 0.37) 0.037	1: S - 2: NP - 3: NC
Bulbarna funkcija[b] (poboljšanje u primjeni aspiracije)	75	0 (0.0)	51	1 (2.1)	0.22 (0.01, 5.34) 0.354	1: NS - 2: NP - 3: NC	-0.02 (-0.06, 0.02) 0.312	1: NS - 2: NP - 3: NC
Bulbarna funkcija[b] (poboljšanje opsega pokreta čeljusti)	75	3 (4.2)	51	2 (4.3)	0.99 (0.17, 5.72) 0.994	1: NS - 2: NP - 3: NC	-0.00 (-0.07, 0.07) 0.994	1: NS - 2: NP - 3: NC
Izvor: Završno izvješće o kliničkom ispitivanju STEER								

[a] Ljestvica ukupnog kliničkog dojma o poboljšanju/promjeni (engl. Clinical Global Impressions Scale - Improvement/Change, CGI-I/C) predstavlja kliničku procjenu liječnika o ukupnom stanju bolesnika u odnosu na početno stanje. Procjena se provodi primjenom ljestvice od 7 stupnjeva, pri čemu niže ocjene označavaju veći stupanj poboljšanja u odnosu na bolesnikovo početno stanje. Rezultati se mogu prikazati kao udio bolesnika u kojih je zabilježeno poboljšanje (ocjena nakon početka ispitivanja: 1 = vrlo veliko poboljšanje, 2 = veliko poboljšanje ili 3 = minimalno poboljšanje) odnosno kao udio bolesnika čije je stanje ostalo nepromijenjeno ili se pogoršalo (ocjena nakon početka ispitivanja: 4 = bez promjene, 5 = minimalno pogoršanje, 6 = veliko pogoršanje ili 7 = vrlo veliko pogoršanje).

[b] Bulbarna funkcija uključuje provedbu kliničke procjene gutanja uz bolesnički krevet te procjenu pojedinih aspekata hranjenja, žvakanja i funkcije gutanja. Promjene bulbarne funkcije prikazuju se deskriptivno na temelju poboljšanja u primjeni aspiracije sekreta ili opsegu pokreta čeljusti u odnosu na početno stanje.

BSC: najbolja potporna skrb (engl. best supportive care); CGI-I/C: Ljestvica ukupnog kliničkog dojma o poboljšanju/promjeni (engl. Clinical Global Impressions Scale - Improvement/Change, CGI-I/C); CI: interval pouzdanosti (eng. confidence interval); CSR: izvješće o kliničkom ispitivanju (engl. clinical study report); IT: intratekalna primjena (engl. intrathecal); N: broj bolesnika uključenih u analizu (engl. number of patients in the analysis); n: broj bolesnika s događajem (engl. number of patients with event); NC: nije kontrolirano (engl. not controlled); NS: nije statistički značajno (engl. non-significant); NP: nije unaprijed definirano (engl. not pre-specified); RD: razlika rizika (engl. risk difference); RR: relativni rizik (engl. relative risk); S: statistički značajno (engl. significant)

Tablica 15: Rezultati povezani sa sigurnošću primjene iz ispitivanja STEER – izravna usporedba: onasemnogen abeparvovek za intratekalnu primjenu (OA IT; Itvisma®) u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala placebo postupak (zamjenski pokazatelj najbolje potporne skrbi, BSC) [PICO 3]

Vremenska točka **Ishod**	**Onasemnogen aboparvovek (Itvisma®)**		**Placebo postupak (zamjenski pokazatelj najbolje potporne skrbi, BSC)**	
	Broj bolesnika (N)	Bolesnici s događajem n (%)	Broj bolesnika (N)	Bolesnici s događajem n (%)
52. tjedan				
Štetni događaji nastali tijekom liječenja (engl. treatment emergent adverse events, TEAEs)[a]				
Bilo koji štetan događaj nastao tijekom liječenja	75	74 (98.7)	51	46 (90.2)
Bilo koji ozbiljni štetan događaj nastao tijekom liječenje	75	21 (28.0)	51	17 (33.3)
Bilo koji teški štetan događaj nastao tijekom liječenja	75	8 (10.7)	51	9 (17.6)
Bilo koji štetni događaj koji je doveo do smrti	75	0 (0.0)	51	0 (0.0)
Štetni događaji od posebnog interesa[b]				
Kardiološki događaji	75	0 (0.0)	51	0 (0.0)
Hepatotoksičnost	75	7 (9.3)	51	5 (9.8)
Znakovi i simptomi koji mogu upućivati na toksičnost ganglija stražnjih korijena spinalnih živaca (DRG)	75	2 (2.7)	51	1 (2.0)
Izvor: Završno izvješće o kliničkom ispitivanju STEER				
[a] Štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE) definiran je kao svaki događaj koji nije bio prisutan prije početka liječenja ili svaki već prisutan događaj koji se nakon izlaganja liječenju pogoršao u pogledu intenziteta ili učestalosti. U ispitivanju STEER štetni događaji nastali tijekom liječenja su ocijenjeni kao blagi (prolazni i bez utjecaja na svakodnevne aktivnosti), umjereni (uzrokuju dovoljno izraženu nelagodu da ometaju svakodnevne aktivnosti) ili teški (uzrokuju znatnu nelagodu koja znatno utječe na svakodnevne aktivnosti ili onemogućuje njihovo obavljanje. je definiran kao svaki događaj koji nije bio prisutan prije početka liječenja ili svaki već prisutan događaj koji se nakon izlaganja liječenju pogoršao u smislu intenziteta ili učestalosti. U studiji STEER, TEAE-i su klasificirani kao blagi (prolazni i ne utječu na svakodnevne aktivnosti), umjereni (uzrokuju dovoljno izraženu nelagodu da ometaju svakodnevne aktivnosti) ili teški (uzrokuju znatnu nelagodu koja značajno utječe na svakodnevne aktivnosti ili ih onemogućuje). [b] Štetni događaji od posebnog interesa (engl. adverse events of special interest, AESI) prikazani su primjenom standardizirane terminologije Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), (verzija 27.1.)				
AESI: štetni događaj od posebnog interesa (engl. adverse event of special interest); BSC: najbolja potporna skrb (engl. best supportive care); CSR: izvješće o kliničkom ispitivanju (engl. clinical study report); DRG: ganglija stražnjih korijena spinalnih živaca (engl. dorsal root ganglia); IT: interatekalna primjena (engl. intrathecal); MedDRA: Medicinski rječnik za regulatorne poslove (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities); N: broj bolesnika uključenih u analizu (engl. number of patients in the analysis); n: broj bolesnika s događajem (engl. number of patients with event); TEAE: štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. treatment emergent adverse event)				

Promjena u odnosu na početnu vrijednost (engl. change from baseline, CFB) ukupnog rezultata na Hammersmithovoj proširenoj ljestvici za ocjenu motoričke funkcije (engl. Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HFMSE) do završetka prvog razdoblja praćenja (primarni ishod) bila je veća u bolesnika liječenih onasemnogen abeparvovekom za intratekalnu primjenu (OA IT) u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini koja je primala placebo postupak (zamjenski pokazatelj najbolje potporne skrbi, BSC).

Promjena u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata na Revidiranom modulu za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. Revised Upper Limb Module, RULM) na kraju prvog razdoblja bila je brojčano veća u bolesnika liječenih onasemnogen abeparvovekom za intratekalnu primjenu (OA IT) u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini koja je primala placebo postupak (zamjenski pokazatelj BSC), no ta razlika nije bila statistički značajna.

Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. Health Technology Developer, HTD) zaključio je da je promjena u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata na ljestvici Procjena iskustva pružatelja skrbi za osobe s neuromuskularnom bolešću (engl. Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, ACEND) bila slična u bolesnika liječenih onasemnogen abeparvovekom za intratekalnu primjenu (OA IT) i bolesnika u kontrolnoj skupini koja je primala placebo postupak (zamjenski pokazatelj najbolje potporne skrbi, BSC), što je rezultiralo statistički neznačajnom razlikom. Također je zaključio da je incidencija štetnih događaja nastalih tijekom liječenja, ozbiljnih štetnih događaja nastalih tijekom liječenja, teških štetnih događaja i štetnih događaja od posebnog interesa bila usporediva između skupine liječene onasemnogen abeparvovekom za intratekalnu primjenu (OA IT) i kontrolne skupine koja je primala placebo postupak.

Nesigurnosti i ograničenja dokaza u populaciji bolesnika koji prethodno nisu primali lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMT), za PICO 3

Pri tumačenju rezultata relativne učinkovitosti i sigurnosti za PICO3 potrebno je uzeti u obzir sljedeće glavne, opće nesigurnosti i dvojbe:

- Dostavljeni dokazi samo se djelomično podudaraju s ciljnom populacijom definiranom opsegom procjene te ne uključuju bolesnike koji ne mogu sjediti niti bolesnike koji mogu samostalno hodati.
- Autori procjene su zatražili pojedinačne podatke o bolesnicima (engl. individual patient data, IPD) iz ispitivanja STEER kako bi procijenili mjere potporne skrbi koje su sudionici ispitivanja primali (vrstu i učestalost). Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju odbio je dostaviti pojedinačne podatke o bolesnicima te je umjesto toga dostavio zbirne podatke (engl. summary level data, SLD) u kojima je naveden udio bolesnika koji su primali različite mjere potporne skrbi, ali bez podataka o učestalosti njihove primjene. U izvješću o kliničkom ispitivanju (engl. clinical study report, CSR) za ispitivanje STEER navedeno je: „Fizioterapija, radna terapija i drugi oblici potpornih terapija dopušteni su, ali bi učestalost njihove primjene, ako je moguće, trebala ostati nepromijenjena tijekom cijelog trajanja kliničkog ispitivanja.” Udio bolesnika koji su primali mjere potporne skrbi bio je

sličan u intervencijskoj skupini i kontrolnoj skupini koja je primala placebo postupak (49.3 % odnosno 56.9 %). Međutim, autori procjene napominju da znatan udio bolesnika tijekom razdoblja od 52 tjedna nije primao nikakve mjere potporne skrbi. Iz tih razloga Autori procjene smatraju da postoji nesigurnost u pogledu valjanosti primjene kontrolne skupine koja je primala placebo postupak u ispitivanju STEER kao zamjenskog pokazatelja najbolje potporne skrbi (engl. best supportive care, BSC).

- Kad je riječ o rezultatima relativne učinkovitosti iz ispitivanja STEER, iako je promjena u odnosu na početnu vrijednost (engl. change from baseline, CFB) rezultata na Hammersmithovoj proširenoj ljestvici za ocjenu motoričke funkcije (engl. Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded, HFMSE) pokazala statistički značajnu korist primjene onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT) u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala placebo postupak, ukupni rezultat analize podskupina pokazao je da je ta korist u najvećoj mjeri bila posljedica rezultata u dobnoj skupini od 5 do < od 18 godina. U dobnoj skupini od od 2 do < 5 godina taj rezultat nije dosegnuo statističku značajnost. Međutim, budući da je u ispitivanje STEER bila uključena funkcionalno heterogena populacija bolesnika, na rezultate analiza podskupina mogle su utjecati neravnoteže u pogledu osnovne težine bolesti. Stoga opažena nesigurnost u dobnoj skupini od 2 do < 5 godina može odražavati te početne neravnoteže, a ne stvarnu razliku u učinku liječenja ovisno o dobi.

- Za tumačenje kliničkog značenja rezultata relativne učinkovitosti na Hammersmithovoj proširenoj ljestvici za ocjenu motoričke funkcije (HFMSE), Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD) predložio je vrijednost od 1.46 kao pokazatelj minimalne klinički značajne razlike (engl. minimal clinically important difference, MCID) u rezultatu na ljestvici HFMSE, pozivajući se na istraživanje Corattija i sur. (2024.), "Determining minimal clinically important differences in the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for untreated spinal muscular atrophy patients: An international study". Međutim, autori procjene ističu nesigurnost povezanu s tim pragom utvrđenim na razini populacije i njegovim tumačenjem. U navedenom istraživanju vrijednost praga od 1.46 utvrđena je na temelju vrlo malog uzorka (n = 12 u odnosu na n = 28), uz vrlo širok 95 %-tni interval pouzdanosti (0.10 – 2.80), zbog čega je povezana s velikom nesigurnošću [3, 15].

PICO 4

Kao što je opisano u odjeljku 1.2., Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD) nije dostavio usporedne dokaze koji se odnose na PICO 4 – usporedbu onasemnogen abeparvoveka za intratekalnu primjenu (OA IT) s onasemnogen abeparvovekom za intravensku primjenu (OA IV) u cijelokupnoj navedenoj indikaciji.

1.4.2. Rezultati za populaciju bolesnika 2

Bolesnici u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1*, tjelesne mase ≤ 13,5 kg i s ≤ 3 kopije gena *SMN2*

Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije dostavio usporedne dokaze za populaciju 2 u okviru PICO-a 5, odnosno za usporedbu s onasemnogen aboparvovekom primjenjenim intravenski.

1.4.3. Rezultati za populaciju bolesnika 4

Bolesnici u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1* te s ≤ 4 kopije gena *SMN2*

Kao što je opisano u odjeljku 1.2., dokazi koje je Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD) dostavio za populaciju 4 i PICO 8 (usporedba s nusinersenom) i 9 (usporedba s risdiplamom) jednaki su dokazima dostavljenima za PICO 1 i 2 u populaciji 1 (cjelokupna navedena indikacija).

1.4.4. Rezultati za populaciju bolesnika 5

Bolesnici koji ne mogu samostalno hodati (neambulantni bolesnici) u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1* te s ≤ 4 kopije gena *SMN2*

Kao što je opisano u odjeljku 1.2., dokazi koje je Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD) dostavio za procjenu populacije 5 i PICO 10 (usporedba s nusinersenom) i 11 (usporedba s risdiplamom) jednaki su usporednim dokazima dostavljenima za populaciju 1 (cjelokupna navedena indikacija).

1.4.5. Rezultati za populaciju bolesnika 6

Bolesnici u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN 1*, s ≥4 kopije gena *SMN2* te sa spinalnom mišićnom atrofijom tipa 2, tipa 3, tipa 4 ili spinalnom mišićnom atrofijom neodređenog tipa

Kao što je opisano u odjeljku 1.2, Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD) nije dostavio usporedne dokaze za populaciju 6, koja odgovara PICO okvirima 12 i 13 iz opsega procjene.

1.4.6. Rezultati za populaciju bolesnika 7

Bolesnici u dobi od 2 godine i stariji s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1* i s ≥ 4 kopije gena *SMN2*

Kao što je opisano u odjeljku 1.2, Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije dostavio usporedne dokaze za populaciju 7, koja odgovara PICO-u 14 u opsegu procjene.

2 Literatura

1. Proud, C.M., et al., Intrathecal onasemnogene abeparvovec in treatment-naive patients with spinal muscular atrophy: a phase 3, randomized controlled trial. Nature Medicine, 2026. 32(2): p. 481-487.

2. Novartis Research and Development, Clinical Study Report. A randomized, sham controlled, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of intrathecal (IT) OAV101 in patients with later onset Type 2 spinal muscular atrophy (SMA) who are ≥2 to <18 years of age, treatment naive, sitting, and never ambulatory. 16 Aug 2024. 2024: Data on file.

3.Mercuri, E., et al., Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med, 2018. 378(7): p. 625-635.

4. Ionis, P., A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Later-onset Spinal Muscular Atrophy. Clinical Trial Protocol. 2016: ClinicalTrials.gov. p. 165.

5. Kwon, J., et al., Safety and Efficacy of Intrathecal Onasemnogene Abeparvovec for Treatment-Experienced Patients with Spinal Muscular Atrophy: Phase 3b, Open-Label STRENGTH Study Findings. Nature Medicine, 2025.

6. Novartis Research and Development, Clinical Study Report. Phase IIIb, open-label, single-arm, multi-center study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of OAV101 administered intrathecally (1.2x1014 vector genomes) to participants 2 to <18 years of age with spinal muscular atrophy (SMA) who have discontinued treatment with nusinersen (Spinraza®) or risdiplam (Evrysdi®). 2023: Data on file.

7. Crawford, T.O., et al., Safety and efficacy of apitegromab in nonambulatory type 2 or type 3 spinal muscular atrophy (SAPPHIRE): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol, 2025. 24(9): p. 727-739.

8. Coratti, G., et al., Determining minimal clinically important differences in the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for untreated spinal muscular atrophy patients: An international study. Eur J Neurol, 2024. 31(8): p. e16309.

9. Supplement to: Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, et al. Safety and efficacy of once daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. 2022.

10. Stolte, B., et al., Minimal clinically important differences in functional motor scores in adults with spinal muscular atrophy. Eur J Neurol, 2020. 27(12): p. 2586-2594.

11. Mercuri, E., et al., Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and nonambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology, 2022. 21(1): p. 42-52.

12. Roche, A Two-Part Seamless, Multi-Center Randomized, Placebo-Controlled, Double Blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy

of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients (SUNFISH). Clinical Trial Protocol. 2020: ClinicalTrials.gov. p. 148.

13. Kolb, S.J. and J.T. Kissel, Spinal muscular atrophy: a timely review. Arch Neurol, 2011. 68(8): p. 979-84.

14. European Medicines Agency, CHMP/CAT Assessment Report: Itvisma (onasemnogene abeparvovec). 2026: Amsterdam.

15. Krosschell, K.J., et al., Reliability of the Modified Hammersmith Functional Motor Scale in young children with spinal muscular atrophy. Muscle Nerve, 2011. 44(2): p. 246-51.