



## Opinia nr 19/2017

z dnia 21 grudnia 2017 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Spinraza, nusinersen, roztwór do wstrzykiwań à 12 mg/5ml, we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD10: G12.0) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku: Spinraza, nusinersen, roztwór do wstrzykiwań à 12 mg/5ml, we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD10: G12.0) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości i odnalezione dowody naukowe uważa za zasadne objęcie finansowaniem nusinersenu we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD10: G12.0).

W ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 2 badania kliniczne II i III fazy porównujące nusinersen z terapią pozorowaną. Wyniki analizy skuteczności klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść nusinersenu w zakresie punktów końcowych odnoszących się do przeżycia bez zdarzeń, braku zgonu oraz odpowiedzi funkcji motorycznych wg kryteriów Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders. Mediana czasu do zgonu lub do użycia stałej wentylacji nie została osiągnięta w grupie leczonej nusinersenem, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 22,6 tygodnia. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że do poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów leczonych nusinersenem należą: zaburzenia oddechowe, niewydolność oddechowa, zapalenie płuc, niedodma, ostra niewydolność oddechowa, zachtłystowe zapalenie płuc. Według autorów badań zdarzenia te mogą być prawdopodobnie powiązane z przebiegiem choroby. Dodatkowo mogą wystąpić działania niepożądane związane z podaniem leku przez nakłucie lędźwiowe. Należy mieć na uwadze, że wnioskowanie na podstawie odnalezionych dowodów naukowych jest ograniczone ze względu na brak danych nt. jakości życia pacjentów. Ponadto w badaniu



klinicznym II fazy, włączonym do analizy klinicznej brała udział mała liczba pacjentów i badanie zostało przeprowadzone bez grupy kontrolnej, co obniża wiarygodność wnioskowania.

Ocena wpływu na budżet płatnika, przy założeniach dotyczących liczby pacjentów (ok. 150 osób) oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnych z wnioskiem, wykazała, że wydatki płatnika publicznego mogą wynosić [REDAKTOWANE] zł netto.

Roczny koszt terapii we wnioskowanym wskazaniu dla jednego pacjenta jest wysoki i został oszacowany na kwotę [REDAKTOWANE] zł netto. Jednakże należy mieć na uwadze, że opiniowana technologia dotyczy choroby rzadkiej i może mieć zastosowanie u pojedynczych pacjentów, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wytyczne kliniczne wskazują na konieczność multidyscyplinarnego leczenia wspomagającego chorych na rdzeniowy zanik mięśni, jednakże nie odnoszą się do leczenia farmakologicznego.

Według ekspertów klinicznych aktualnie brak jest alternatywnych technologii medycznych (farmakoterapii) rdzeniowego zaniku mięśni. Zalecane jest leczenie zgodne z tzw. standardem opieki, tj. leczenie objawowe. Eksperti kliniczni pozytywnie odnieśli się do stosowania wnioskowanej technologii.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Spinraza, nusinersen, roztwór do wstrzykiwań à 12 mg/5ml,

we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD10: G12.0) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA, ang. spinal muscular atrophy) to choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Wyróżnia się cztery postacie SMA: typ I – choroba Werdniga i Hoffmanna; typ II – pośredni, choroba Dubowitza; typ III – choroba Kugelberga i Welander oraz typ IV – objawy choroby ujawniają się w wieku dorosłym, choroba ma podobny przebieg jak w III typie.

Rdzeniowy zanik mięśni typu 1 (SMA1) to ciężka niemowlęca postać rdzeniowego zaniku mięśni charakteryzująca się ciężkim i postępującym osłabieniem mięśni oraz hipotonią będącą wynikiem zwyrodnienia i utraty dolnego neuronu ruchowego w rdzeniu kręgowym i jądra w pniu mózgu. Podobnie jak w innych postaciach SMA, SMA1 jest przede wszystkim spowodowany homozygotycznymi delecjami w genie SMN1 (5q12.2-q13.3) kodującym białko SMN (warunkujące przeżycie motoneuronów).

Częstość występowania szacowana jest na około 1/80 000, a roczna częstość występowania szacowana jest na około 1/10 000. Choroba nieznacznie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet.

Rokowanie jest najczęściej złe. Większość pacjentów umiera w ciągu dwóch pierwszych lat życia z powodu niewydolności oddechowej. Jednakże, w niektórych przypadkach, objawy nie narastają lub nawet cofają się, a pacjenci mogą żyć dłużej.

Z danych Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi wynika, że jest zarejestrowanych 460 pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni z czego około 1/3 stanowią pacjenci z typem SMA1.

Aktualnie brak jest technologii medycznych prowadzących do pełnego wyleczenia, dlatego też należy uznać, że dostępne metody mają wyłącznie na celu wydłużenie przeżycia pacjenta.

## Alternatywne technologie medyczne

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne, a także opinie ekspertów klinicznych, można uznać, że brak jest obecnie technologii alternatywnych w stosunku do nusinersenu w leczeniu SMA1. Należy zaznaczyć, że aktualne rekomendacje nie odnoszą się do farmakoterapii, a tylko do standardów opieki w SMA1. Odnalezione wytyczne kliniczne oraz eksperci kliniczni zalecają leczenie objawowe, w skład którego wchodzi opieka wielospecjalistyczna: opieka neurologa dziecięcego, fizjoterapeuty, ortopedy, anestezjologa celem monitorowania wydolności oddechowej i ewentualne wprowadzenie mechanicznego wspomaganie oddechu.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym (ang. antisense oligonucleotide ASO), który zwiększa proporcje włączania eksonu 7 do transkryptów matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) kodującego białko SMN2 (ang. survival motor neuron 2) poprzez wiązanie do miejsca intronowego wyciszacza splicingu (ISS-N1), znajdującego się w intronie 7 prekursora mRNA (pre-mRNA). Przez to wiązanie ASO wypiera czynniki splicingowe, co prowadzi do supresji splicingu. Usunięcie tych czynników prowadzi do utrzymania eksonu 7 w mRNA dla SMN2, w związku z czym utworzone mRNA SMN2 może ulegać translacji do funkcjonalnego białka SMN o pełnej długości.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Spinraza, zarejestrowane wskazanie do stosowania to leczenie rdzeniowego zaniku mięśni 5q.

Wnioskowane wskazanie rdzeniowy zanik mięśni typ I zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

## Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono badania:

- Finkel 2017:
  - faza III badania klinicznego ENDEAR, wielośrodkowe międzynarodowe, dwuramienne, prospektywne, podwójnie zaślepienie;
  - typ hipotezy: brak informacji;
  - czas trwania badania: 13 miesięcy (w 394 dzień przeprowadzano końcową ocenę pacjenta);
  - interwencja: grupa A: nusinersen (dawka odpowiadająca 12 mg dla 2-letniego pacjenta), grupa B: terapia pozorowana (składała się z małego ukłucia igłą na skórze nad częścią lędźwiową kręgosłupa, które zostało przykryte bandażem, aby symulować wygląd nakłucia lędźwiowego);
  - liczba pacjentów: grupa nusinersenu – 81, grupa kontrolna – 41;
  - główne oceniane punkty końcowe (pierwszorzędowe):
    - ✓ odpowiedź w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym (oceniana w skali Hammersmith Infant Neurological Examination HINE, oceniającej osiągnięcie funkcji motorycznych przez niemowlęta w wieku od 2. do 24. miesiąca życia. Składa się z 37 pozycji pogrupowanych do 3 sekcji; maksymalna liczba punktów – 78; za prawidłowy wynik dla dzieci w wieku 3 miesięcy przyjmuje się wartość  $\geq 67$  pkt, 6 miesięcy  $\geq 70$  pkt, natomiast dla dzieci w wieku 9 lub 12 miesięcy za optymalny uznaje się wynik  $\geq 73$  pkt);
    - ✓ przeżycie bez zdarzeń (ang. event-free survival EFS) (zdefiniowane jako czas do śmierci lub użycia stałej wentylacji);
- Finkel 2016:

- faza II badania klinicznego, otwarte, prospektywne, badanie eskalacji dawki, dwuramienne;
- okres obserwacji: 9-32 miesiące w grupie 6-12 mg (4 do 12 dawek leku) oraz 2-27 miesięcy w grupie 12 mg (2 do 8 dawek leku);
- interwencja: grupa 6-12 mg - grupa otrzymująca początkowo 3 podania dawkę 6 mg, i później dawkę 12 mg co 4 miesiące, grupa 12 mg - pacjenci otrzymujący w takim samym rozkładzie dawkę 12 mg;
- liczba pacjentów: grupa 6-12 mg – 4 osoby, grupa 12 mg – 16 osób;
- główne oceniane punkty końcowe (pierwszorzędowe):
  - ✓ odpowiedź w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym (oceniana w skali HINE).

### Skuteczność kliniczna

#### Finkel 2017

Zgodnie z wynikami badania stosowanie nusinersenu w porównaniu z terapią pozorowaną wiąże się z istotną statystycznie różnicą na korzyść nusinersenu dla następujących punktów końcowych:

- pierwszorzędowe:
  - przeżycie bez zdarzeń (EFS) zaobserwowano u 61% pacjentów z grupy nusinersenu vs 32% z grupy kontrolnej; współczynnik hazardu (ang. hazard ratio HR) wyniósł HR=0,53 95%CI (0,32-0,89);
- drugorzędowe:
  - brak zgonu odnotowano u 84% niemowląt w grupie nusinersenu vs 61% w grupie kontrolnej; współczynnik hazardu wyniósł HR=0,37 95%CI (0,18-0,77);
  - odpowiedź funkcji motorycznych wg kryteriów Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND, skala walidowana u dzieci z SMA typu I; obejmuje 16 pozycji do oceny siły ruchów spontanicznych i wywołanych w obrębie głowy, szyi, tułowia, dystalnych i proksymalnych kończyn, w skali od 0 do 4 punktów, oddzielnie dla strony prawej i lewej ciała; maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania - 64; im wyższy wynik tym lepsza sprawność nerwowo-mięśniowa niemowlęcia) odnotowano u 71% pacjentów w grupie leczonej nusinersenem vs 3% w grupie kontrolnej. Istotność statystyczną wyniku określono na podstawie parametru  $p < 0,001$ .

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego - brak użycia stałej wentylacji (drugorzędowy).

W analizie końcowej, dotyczącej pierwszorzędowego punktu końcowego, odpowiedź w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym zaobserwowano u 51% pacjentów w grupie leczonej nusinersenem vs 0% w grupie kontrolnej. Jednak nie przedstawiono informacji nt. istotności statystycznej wyniku.

W przypadku pozostałych drugorzędowych punktów końcowych również nie przedstawiono danych nt. istotności statystycznej otrzymanych wyników (tj. zmiana w zakresie złożonego potencjału czynnościowego mięśni (ang. compound muscle action potential CMAP), brak zgonu lub brak użycia stałej wentylacji u pacjentów z czasem trwania choroby  $\leq 13,1$  tygodni podczas przesiewu; brak zgonu lub brak użycia stałej wentylacji u pacjentów z czasem trwania choroby  $> 13,1$  tygodni podczas przesiewu. Mediana czasu do zgonu lub do użycia stałej wentylacji nie została osiągnięta w grupie leczonej nusinersenem, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 22,6 tygodnia.

### Finkel 2016

W badaniu skuteczności klinicznej II fazy badania w grupie dawki 12 mg zaobserwowano poprawę w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym u wszystkich 15 analizowanych pacjentów ( $p < 0,0001$ ), poprawę w zakresie kryteriów CHOP INTEND o średnio 15,2 punktu ( $p = 0,0013$ ) oraz zwiększoną amplitudę potencjału CMAP dla nerwu łokciowego ( $p = 0,0103$ ) i dla nerwu strzałkowego ( $p < 0,0001$ ) względem wartości początkowych. Na dzień analizy mediana wieku zgonu lub stałej wentylacji nie została osiągnięta, ponieważ większość uczestników przeżyło bez stałej wentylacji.

### *Skuteczność praktyczna*

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną leku Spinraza we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni typ I.

### *Bezpieczeństwo*

#### Finkel 2017

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem rodzajów zgłaszanych zdarzeń niepożądanych. Zdarzenie skutkujące przerwaniem leczenia miały następstwa śmiertelne (13 w grupie nusinersenu i 16 w grupie kontrolnej). Ogólna liczba jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych jest podobna w obu grupach (96% w grupie nusinersenu vs 98% w grupie kontrolnej). Do poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów leczonych nusinersenem należą: zaburzenia oddechowe, niewydolność oddechowa, zapalenie płuc, niedodma, ostra niewydolność oddechowa, zachyłkowe zapalenie płuc. Prawdopodobnie zdarzenia te mogą być powiązane z SMA. Mogą także wystąpić działania niepożądane związane z podaniem leku przez nakłucie lędźwiowe. Badania laboratoryjne nie ujawniły szczególnego wzorca zdarzeń niepożądanych u niemowląt otrzymujących nusinersen.

#### Finkel 2016

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich pacjentów zarówno w grupie otrzymującej dawkę 6-12 mg, jak i w grupie 12 mg. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 75% pacjentów w grupie 6-12 mg i u 81% pacjentów w grupie 12 mg. Zdarzenia były rozpatrywane przez badaczy jako niezwiązane lub mało prawdopodobnie związane z badanym lekiem. Najczęściej występującymi zdarzeniami były zaburzenia związane z oddychaniem, niewydolnością oddechową lub infekcjami dróg oddechowych, które są powszechne u niemowląt z SMA. Nie odnotowano żadnych zmian w wynikach badań neurologicznych, laboratoryjnych, parametrów życiowych, elektrokardiogramie ani parametrach bezpieczeństwa CSF, które uznano za istotne klinicznie i związane z nusinersenem, z wyjątkiem jednego łagodnego zdarzenia przejściowej, bezobjawowej neutropenii i jednego łagodnego zdarzenia wymiotów, które badacze uznali za potencjalnie związane z nusinersenem.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Spinraza działania niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym na poziomie CS4 (u pacjentów, u których objawy SMA wystąpiły później) występujące z częstością przynajmniej o 5% większą u pacjentów leczonych produktem leczniczym Spinraza w porównaniu do terapii pozorowanej to:

- bardzo często: zaburzenia układu nerwowego (ból głowy) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból pleców);
- często: zaburzenia żołądka i jelit (wymioty).

Dodatkowo, Europejska Agencja Leków (EMA) wskazuje, że lek podlega specjalnemu monitorowaniu pod kątem bezpieczeństwa (oznaczenie czarnym trójkątem).

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Produkt leczniczy Spinraza jest zarejestrowany we wskazaniu leczenie rdzeniowego zaniku mięśni 5q. Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez Europejską Agencję Leków (ang. European Medicines Agency EMA) na etapie rejestracji. Wobec czego można wnioskować, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku jest pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w badaniu Finkel 2017 nie oceniano jakości życia pacjentów (pacjenci z tego badania zostali włączeni do otwartego badania SHINE które ma na celu ocenę wpływu dłuższego czasu leczenia na funkcje motoryczne i jakość życia. Badanie ma zakończyć kompletowanie danych w 2022 roku);
- badanie Finkel 2016 było badaniem z małą liczbą pacjentów, bez zaślepienia oraz bez grupy kontrolnej. W badaniu nie oceniano jakości życia pacjentów.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania opiniowanej technologii nie oceniano efektywności technologii alternatywnych.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie z wnioskiem wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia dla jednego pacjenta oszacowano na ██████████ zł netto. Planowany okres terapii lub liczbę cykli leczenia określono na 63 dni (4 dawki w dniach: 0, 14, 28, 63).

Biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych w omawianym wskazaniu brak jest alternatywnych technologii medycznych (farmakoterapii), w związku z czym odstąpiono od przeprowadzenia oceny konkurencyjności cenowej wnioskowanej technologii.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Z danych Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi wynika, że jest zarejestrowanych 460 pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, z czego około 1/3 stanowią pacjenci z typem SMA1. Jeden z ekspertów klinicznych wskazał, że w Polsce na SMA 1 choruje między 100 a 200 dzieci.

Zatem przyjmując dane kosztowe i czas trwania wg wniosku oraz zakładając, że liczba pacjentów wyniesie 150, wydatki płatnika publicznego będą wynosić ██████████ zł netto

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono wytyczne Międzynarodowego Komitetu Standardów Opieki w SMA, 2007 (Wang 2007), które wskazują na konieczność multidyscyplinarnego leczenia wspomagającego chorych na SMA. Wśród opcji leczenia zostały wymienione zalecenia w zakresie: opieki pulmonologicznej, opieki gastroenterologicznej i odżywiania oraz opieki ortopedycznej i rehabilitacji. Natomiast brak jest zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.11.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5038.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza, nusinersen, roztwór do wstrzykiwań à 12 mg/5ml, we

wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni typ 1 (ICD10: G12.0) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 410/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD-10 G12.0) oraz raportu nr OT.422.15.2017 Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD10: G12.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Data ukończenia: 15 listopada 2017 r.