



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 22/2024 z dnia 19 lutego 2024 roku  
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne  
onasemnogen abeparwówek, nusinersen oraz rysdyplam  
we wskazaniach opisanych w projekcie programu lekowego  
„Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne onasemnogen abeparwówek, nusinersen oraz rysdyplam we wskazaniach opisanych w projekcie programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.*

*Jednocześnie Rada podkreśla, że wnioskowane do oceny wskazania nie wykraczają poza zakres zarejestrowanych wskazań, a przedmiotowa opinia dotyczy zmian w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Proponowane zmiany w ocenianym projekcie programu lekowego zawierają się we wskazaniach zarejestrowanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych leków zawierających ww. substancje czynne, tj.:*

- *Zolgensma (ZOL) (onasemnogen abeparwówek) w leczeniu:*
  - *pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1; lub*
  - *pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2.*
- *Spinraza (nusinersen) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q.*
- *Evrysdi (rysdyplam) w leczeniu rdzeniowy zanik mięśni 5q (SMA) u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2.*

*Zmiany w ocenianym projekcie programu lekowego mogą prowadzić do poszerzenia populacji, w której oceniane substancje czynne będą stosowane, w przypadku ZOL dopuszczalne będzie leczenie pacjentów:*

- w przypadku wcześniejszego stosowania nusinersenu lub/i rysdyplamu, przy jednoczesnym ustąpieniu przeciwwskazań do terapii za pomocą ZOL, które uniemożliwiły stosowanie ZOL;
- u pacjentów urodzonych przed 1 września 2022 roku.

Populacja może zostać również poszerzona o pacjentów, którzy przerwali leczenie nusinersenem lub rysdyplamem z powodu okoliczności niezwiązanych z brakiem skuteczności leczenia, a następnie okoliczności te ustały (np.: uraz, zabieg operacyjny) – populacja ta może kontynuować leczenie bez konieczności ponownej kwalifikacji. Dodatkowo dla pacjentek leczonych rysdyplamem, przedstawiono zapis umożliwiający kontynuację terapii, po przerwie z powodu ciąży.

### Dowody naukowe

Odnaleziono 12 badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu Weiss 2021, Erdos 2022, Dabbous 2021 (2022), Dabbous 2023, D’Silva 2022, Flotats-Bastardas 2023, Pane 2023, Nelson 2020, McMillan 2023, Servais 2022a, Servais 2022b, Yang 2021.

Badania skupiały się na opisie skuteczności stosowania ZOL w monoterapii, skojarzeniu oraz po wcześniejszym stosowaniu nusinersenu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, dotyczących skuteczności stosowania ZOL po wcześniejszej terapii rysdyplamem. Nie odnaleziono również badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa związanego z przywróceniem pacjenta do terapii nusinersenem lub rysdyplamem.

Liczebność populacji w poszczególnych badaniach była zróżnicowana: od kilku do kilkudziesięciu pacjentów. Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji polskiej.

W odnalezionych badaniach nie przeprowadzono oceny porównawczej skuteczności terapii pomiędzy: monoterapią ZOL, nusinersenem, rysdyplamem i terapią sekwencyjną nusinersen -> ZOL.

### **Weiss 2021**

Do badania włączono 76 pacjentów, z których 58 stosowało wcześniej nusinersen. Średni czas leczenia nusinersenem wynosił 12,4 miesiąca (zakres 2-45 miesięcy; IQR 5-17). Okres follow-up wynosił od 23 do 82 tygodni (średnio 38,9 tyg; IQR: 30-43,8).

Wlew ZOL podawano pacjentom w wieku (mediana) 16,8 miesięcy (zakres 0,8-59,0 miesięcy, IQR: 9-23 miesięcy). Średnia masa pacjenta wynosiła 9,1 kg (zakres 4,0-15,0 kg; IQR: 7,4-10,6 kg).

Wyniki w skali CHOP-INTEND były dostępne dla 45 z 58 pacjentów, u których stosowano wcześniej nusinersen. U tych pacjentów, wynik skali poprawił się

o 8,8 punktów po 6 miesiącach od zastosowania ZOL (porównanie z wynikiem skali przed zastosowaniem ZOL,  $p=0,0003$ ). W podgrupie pacjentów, u których wykonano ocenę motoryki w skali CHOP-INTEND również na 6 miesięcy przed podaniem ZOL ( $n=21$ ), wynik wzrósł o 6,8 punktu ( $p=0,026$ ) w okresie: 6 miesięcy przed ZOL-podanie ZOL oraz o 6,6 punktu ( $p=0,011$ ) w okresie: podanie ZOL-6 miesięcy po podaniu ZOL.

Nie stwierdzono żadnych komplikacji związanych z podaniem ZOL. U 56 (74%) ze wszystkich pacjentów stwierdzono zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem. Poważne zdarzenia niepożądane raportowano u 8 (11%) pacjentów i najczęściej występującym była podostra hepatopatia. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: pyreksja ( $n=47$ , 62%), wymioty lub utrata apetytu w ciągu pierwszych 7 dni po leczeniu ( $n=41$ , 54%) oraz trombocytopenia ( $n=59$ , 78%). Zmęczenie pacjentów, raportowane przez opiekunów wystąpiło u 9 pacjentów (12%). Inne zdarzenia niepożądane obejmowały niewielkie infekcje górnych dróg oddechowych u 6 (8%) pacjentów i wybroczyny u 1 (1%) pacjenta. U dwojga dzieci wystąpiła rumieniowa wysypka na brzuchu i podbródku, 14 i 27 dni po leczeniu, które utrzymywały się przez około 1 tydzień.

Większe stężenie enzymów wątrobowych było zauważalne u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w późniejszym wieku i z większą masą ciała. U 6 pacjentów stwierdzono ostrą niewydolność wątrobową. W związku z podniesieniem stężenia enzymów wątrobowych, podawanie prednizolonu przedłużono o średnio 15,7 tygodni (IQR: 9-19 tygodni).

Nie przedstawiono wyników dla populacji pacjentów stosujących wcześniej nusinersen z podziałem na wiek rozpoczęcia terapii, stwierdzono jednak największy wzrost w skali CHOP-INTEND w populacji pacjentów młodszych niż 8 miesięcy ( $n=16$ , średnia zmiana o 13,8 punktów [ $SD=8,5$ ],  $p<0,0001$ ) oraz w populacji pacjentów w wieku 8-24 miesięcy ( $n=34$ , średnia zmiana wyniku o 7,7 [ $SD=5,2$ ],  $p<0,0001$ ).

### **Dabbous 2021**

#### **(Dabbous 2022 - poster)**

Zebrano wyniki dla 4 pacjentów, którzy stosowali ZOL w monoterapii oraz 10, którzy stosowali ZOL po wcześniejszym leczeniu nusinersenem. Poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla populacji po wcześniejszym leczeniu nusinersenem.

SMA typu 1 wystąpiła u 8/10, SMA typu 2 u 1/10 a u 1/10 nie ustalono typu SMA. U 7/10 występowały 2 kopie genu SMN2. 6/10 pacjentów w momencie podania ZOL ważyło powyżej 8,5 kg (dla jednego z pacjentów nie były dostępne dane dotyczące masy), średnia wieku wynosiła  $17,6\pm 7,8$  miesiąca.

Stwierdzono poprawę/brak pogorszenia objawów SMA u 6/7 pacjentów (w abstrakcie nie podano informacji o braku danych dla pozostałych 3 pacjentów). Średni czas do istotnej poprawy wynosił  $4,9 \pm 2,4$  miesiąca. Dane dotyczące poprawy poruszania się były dostępne dla jednego pacjenta, ten pacjent osiągnął poprawę (HINE-2:  $\geq 1$ , HFMSE:  $\geq 3$ , CHOP INTEND:  $\geq 4$ ). Czas do odpowiedzi na leczenie wyniósł 1,6 miesiąca.

Stwierdzono: poprawę/utrzymanie umiejętności płaczu u 5/7 pacjentów, poprawę/utrzymanie jakiegokolwiek mowy u 5/6 pacjentów oraz poprawę/utrzymanie jakiegokolwiek umiejętności jedzenia u 5/7 pacjentów.

### **Dabbous 2023**

Zebrano wyniki dla 19 pacjentów stosujących nusinersen w monoterapii, 21 pacjentów stosujących ZOL w monoterapii oraz dla 15 pacjentów, którzy po wcześniejszym stosowaniu nusinersenu przyjęli ZOL. Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów którzy przyjęli ZOL po wcześniejszym stosowaniu nusinersenu.

Stwierdzono poprawę/utrzymanie istotnych umiejętności motorycznych u 7/14 pacjentów. Średni czas do poprawy wynosił 4,7 miesiąca (SE=1,0 miesiąca). U 8/14 pacjentów polepszyła się lub utrzymała umiejętność płaczu, 9/11 umiejętność mówienia, oraz u 7/14 umiejętność połykania. Częstość przyjęć na oddział wynosiła: 1,69 na rok na początku oraz 0,74 na rok w okresie follow-up, w przypadku częstości przyjęć w trybie ratunkowym wyniosły one: 1,25 na rok przed podaniem ZOL oraz 0,50 na rok w okresie follow-up.

### **Flotats-Bastardas 2023**

Do badania włączono 19 pacjentów, 15 z nich wcześniej leczonych było za pomocą nusinersenu lub rysdyplamu (9 z SMA typu 1, 3 pacjentów z SMA typu 2 oraz 1 pacjent z SMA typu 3). Nie przedstawiano wyników osobno dla populacji wcześniej stosującej nusinersen lub rysdyplam. Mediana wieku podczas rozpoczęcia leczenia za pomocą ZOL wynosiła 19 miesięcy (zakres 2-46 miesięcy), z medianą masy 9,8 kg (zakres 6-15kg). [w pełnym tekście publikacji przedstawiono informację, że ZOL był stosowany u 8/19 pacjentów w ramach pierwszej linii leczenia]. Przed podaniem ZOL 4 pacjentów (21%) wymagało inwazyjnej lub nieinwazyjnej wentylacji. 3 pacjentów (16%) było w stanie siedzieć bez pomocy, 3 (16%) było w stanie stać lub chodzić z pomocą, a 1 (2%) chodziło bez pomocy. Podczas obserwacji jeden pacjent zmarł w wieku 5 miesięcy z powodu zachłystowego zapalenia płuc.

Poziomy neurofilamentu lekkiego, w porównaniu do momentu podania ZOL: unormowały się u 2 pacjentów, były lekko podwyższone (26-100 pg/ml) u 8 pacjentów oraz istotnie podwyższone ( $>100$  pg/ml) u kolejnych 8 pacjentów. Nie stwierdzono różnicy w stopniu zwiększenia się stężeń neurofilamentu

lekkiego między grupami pacjentów nieleczonych wcześniej nusinersenem lub rysdyplamem, a populacją pacjentów wcześniej leczonych.

Poprawę umiejętności motorycznych po 6 miesiącach od zastosowania ZOL (PK oceniany u 18 chorych), stwierdzono u 14 pacjentów, pogorszenie stwierdzono u 2, a brak zmian stwierdzono u kolejnych 2 pacjentów. Klinicznie istotną poprawę co najmniej jednej składowej umiejętności motorycznych stwierdzono u 11 pacjentów. U jednego pacjenta stwierdzono poprawę w postaci umiejętności do stania i chodzenia z pomocą, u 5 pacjentów stwierdzono poprawę w postaci możliwości chodzenia bez pomocy. U 7 spośród 15 pacjentów, u których stwierdzono poprawę umiejętności motorycznych, stwierdzono obniżenie stężeń neurofilamentów lekkich. U wszystkich (dwóch) pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie umiejętności motorycznych, stwierdzono również podwyższenie stężeń neurofilamentów lekkich.

### **Pane 2023**

Do analizy włączono 67 pacjentów, dla których były dostępne dane dla okresu follow-up 6 miesięcy. 48 pacjentów było leczonych przed podaniem ZOL (2 rysdyplamem, 46 nusinersenem). Zakres masy pacjentów (66/67) włączanych do analizy wynosił 3,2-13,5 kg, w wieku w zakresie 22 dni - 58 miesięcy. Jeden pacjent miał masę 17kg i rozpoczął leczenie w wieku 72 miesięcy. Dla okresu 12 miesięcy dane były dostępne dla 46 pacjentów i u nich oceniano skuteczność w postaci zmian w skali CHOP-INTEND.

Spośród 46 pacjentów leczonych nusinersenem, u 38 (83%) uzyskano poprawę umiejętności motorycznych w postaci umiejętności siedzenia (średni wiek osiągnięcia umiejętności 27 miesięcy, średni wiek w momencie follow-up: 37 miesięcy), u 14 (37%) uzyskano poprawę w postaci siedzenia bez pomocy (jeszcze przed podaniem ZOL). Pozostałych 24 pacjentów, u których uzyskano poprawę w postaci siedzenia, połowa otrzymywała jedynie dawkę nasycającą nusinersenem tuż po narodzinach. Jeden pacjent po 34 miesiącach uzyskał poprawę w postaci umiejętności stania bez pomocy, 8 pacjentów nie wykazało poprawy po otrzymaniu ZOL. Przedstawiono również porównanie wyników w skali CHOP-INTEND dla populacji, która stosowała nusinersen, następnie otrzymała wlew dożylny ZOL przed ukończeniem 6. miesiąca życia. Dla tych 8 pacjentów dostępne były dane w momencie podania ZOL oraz po 12 miesiącach follow-up. Wyniki w skali CHOP-INTEND w momencie podania ZOL wynosiły mediana 38,5 (IQR=25,8) punktów, średnia 37,9 (SD=18,0) punktów. Po okresie follow-up 12 miesięcy wyniki w skali CHOP-INTEND wyniosły mediana 59,0 (IQR=14,0) punktów, średnia 54,6 (SD=10,6) punktów. Różnica zmian w skali CHOP-INTEND była IS,  $p=0,022$ , mediana zmiany w czasie wyniosła 19,5 (IQR=11,2) średnia 16,8 (SD=8,94) punktów.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego stosowania ZOL po wcześniejszej terapii nusinersenem odnaleziono 12 badań, z których 10 stanowiło badania rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniach wykazano dodatkową korzyść płynącą ze stosowania ZOL po nusinersenie, w postaci poprawy umiejętności motorycznych u pacjentów.

### Problem ekonomiczny

Wydatki płatnika publicznego związane z wprowadzeniem ocenianych zmian w programie lekowym znacznie wzrosną. W wyliczeniach przyjęto liczebność populacji docelowej dla poszczególnych zmian na podstawie opinii eksperta klinicznego, przedstawionej w raporcie, uwzględniono ceny poszczególnych leków na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych (Obwieszczenie z 11 grudnia 2023 r., obowiązującego na dzień 1 stycznia 2024 r.). Dawkowanie poszczególnych leków zostało ustalone na podstawie właściwych ChPL. W przypadku Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) przedstawiono koszt pojedynczego podania leku. W przypadku Spinraza przedstawiono dwa warianty – z uwzględnieniem dawkowania z pierwszego (6 dawek) i kolejnych lat terapii (3 dawki). W przypadku Evrysdi, w związku z dawkowaniem uzależnionym od masy, wieku oraz rodzaju SMA – w obliczeniach uwzględniono średni koszt na pacjenta z 2 roku BIA AWA Evrysdi

Szacowane dodatkowe wydatki płatnika publicznego, po uwzględnieniu zmian dla wszystkich wnioskowanych substancji czynnych wyniosą

### Główne argumenty decyzji

- Eksperti wskazują na potrzebę wdrożenia w/w modyfikacji w programie, które opierają się na rzeczywistej obserwacji klinicznej i ChPL;
- Korzyść dla populacji nieobjętej możliwością skorzystania z programu, tj. urodzonych przed 1 września 2022 roku;
- Możliwość powrotu do terapii przez pacjentów przerywających leczenie z innych powodów niż nieskuteczność leczenia, bez konieczności kolejnej kwalifikacji do programu.

### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.8.2024 „Opracowanie dotyczące zastosowania onasemnogen abeparwówek, nusinersen oraz rysdyplam we wskazaniach pozarejestacyjnych, opisanych w projekcie programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”; data ukończenia: 14 lutego 2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawiciela pacjentów i ekspertów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Roche Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Roche Polska Sp. z o.o..