



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 22/2018 z dnia 15 marca 2018 roku
w sprawie oceny leku Spinraza (nusinersenum)
kod EAN: 5713219500975, w ramach programu lekowego „Leczenie
rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Spinraza (nusinersenum), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 5713219500975, w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu leku, oraz wprowadzenia mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS) polegającego na pokryciu kosztów finansowania leku w grupie chorych, u których, podczas okresowej kontroli skuteczności leczenia, założonej w programie, nie doszło do poprawy, o co najmniej 1 punkt, w stosunku do wartości wyjściowych, w skalach stosowanych w zależności od wieku (HINE, CHOP INTEND, HFMSE) (o ile w opinii lekarza prowadzącego istnieją dalsze wskazania kliniczne do jego stosowania), a także uzupełnienie go o mechanizm RSS, polegający na pokryciu kosztów leczenia nusinersenem w grupie chorych włączanych do programu po przekroczeniu rocznego limitu finansowania oraz adekwatnej modyfikacji kryteriów wyłączenia z programu.

Uzasadnienie

Problem kliniczny

Rdzeniowy zanik mięśni (spinal muscular atrophy, SMA) jest chorobą o podłożu genetycznym, w której na skutek mutacji (delecja, mutacja typu utraty funkcji) genu SMN1 kodującego białko SMN (survival of motor neuron) dochodzi do jego niedoboru prowadzącego do uszkodzenia neuronów ruchowych, które z kolei skutkuje zanikiem mięśni.

Choroba występuje w kilku wariantach związanych z różnicami w zakresie wystąpienia pierwszych objawów klinicznych. Typ 1 SMA związany jest z występowaniem objawów do 6 miesiąca życia i z przeciętną długością życia sięgającą 1-2 lat. Objawy typu 2 SMA pojawiają się nieco później (6-12 miesięcy życia ale przed 18 miesiącem), dzieci mogą samodzielnie siedzieć, nie osiągają możliwości samodzielnego chodzenia, czas przeżycia w związku z osłabieniem



mięśni oddechowych jest skrócony ale możliwe jest osiągnięcie dorosłości. W typie 3 SMA objawy pojawiają się po 18 miesiącu życia, dzieci samodzielnie chodzą, jednakże w podtypie 3A (z objawami pojawiającymi się między 18 miesiącem a 3 rokiem życia) dochodzi z czasem do utraty zdolności chodzenia. W podtypie 3B, z późniejszym początkiem objawów utrata zdolności chodzenia pojawia się po kilkunastu latach trwania choroby, czas przeżycia nie odbiega znacząco od średniej populacyjnej. Typ 4, postać dorosłych z objawami pojawiającymi się w 3 dekadzie życia (po 20 roku życia a nawet po 35 roku życia), długość życia nie różni się od średniej populacyjnej.

Dowody naukowe

Analiza skuteczności nusinersenu w SMA oparta jest głównie na wielośrodkowych, randomizowanych i zaślepionych badaniach klinicznych ENDEAR oraz CHERISH jak również na badaniach o niższej wiarygodności NURTURE (SM201, CS5), CS3A, CS2, CS12, Pechmann 2018, Messina 2017, Weaver 2017 a także na badaniach nieopublikowanych: program rozszerzonego dostępu EAP, SM202, CS11.

W badaniu ENDEAR oceniano pacjentów w wieku poniżej 7 miesięcy, z potwierdzoną mutacją 5qSMA oraz z liczbą kopii genu SMN2 równą 2, z objawami klinicznymi pojawiającymi się przed 6 miesiącem życia oraz brakiem objawów choroby w momencie urodzenia oraz w okresie do tygodnia od urodzenia (warunki odpowiadające typowi I SMA). Ze względu na pozytywne wyniki częściowej analizy skuteczności w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. odsetka pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym wg. sekcji 2, w skali do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith (HINE), z powodów etycznych badanie ENDEAR zostało zakończone wcześniej niż to pierwotnie planowano.

Analiza wyników badania ENDEAR wykazała, że w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, stosowanie nusinersenu w porównaniu do leczenia pozorowanego, wiązało się z istotną statystycznie wyższą szansą: uzyskania pozytywnej odpowiedzi w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego wg sekcji 2 skali HINE; uzyskania ≥ 2 punktowej poprawy w zakresie kopania wg sekcji 2 skali HINE; uzyskania ≥ 1 punktowej poprawy w zakresie trzymania głowy, przekręcania się, siedzenia i raczkowania wg sekcji 2 skali HINE; uzyskania pełnej kontroli trzymania głowy i pełnej kontroli w zakresie rozmyślnego chwytania; na większą średnią liczbę osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego. Ponadto wykazano mniejsze ryzyko zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji, wyższe prawdopodobieństwo polepszenia i niższe ryzyko pogorszenia funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty w skali CHOP-INTEND, zwiększoną średnią poprawę funkcji motorycznych

w skali CHOP-INTEND, wyższą szansą na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi w zakresie amplitudy CMAP.

Drugie badanie wielośrodkowe, CHERISH, objęło pacjentów w wieku 2-12 lat, z potwierdzoną mutacją 5qSMA, z objawami klinicznymi pojawiającymi się po 6 miesiącu życia, ze zdolnością do samodzielnego siedzenia i niezdolnością do chodzenia bez wspomagania (warunki odpowiadające II lub III typowi SMA). Wyniki w populacji pacjentów chorych na SMA typu II lub III wykazały, że w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, stosowanie nusinersenu względem pozorowanego leczenia, wiązało się z istotną statystycznie poprawą w zakresie: funkcji motorycznych (w tym pod względem poprawy o ≥ 3 punkty), wyższej średniej liczby osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg WHO; sprawności kończyn górnych w skali RULM. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie proporcji pacjentów, którzy osiągnęli nowy kamień milowy rozwoju ruchowego wg WHO oraz odsetka pacjentów chodzących ze wsparciem oraz stojących samodzielnie.

Dane dla populacji osób bezobjawowych z genetycznie potwierdzonym SMA pochodzą z badania NURTURE o niższej wiarygodności; jednoramiennego, bez grupy kontrolnej, a dostępne wyniki dotyczą częściowej analizy danych dla 20 pacjentów.

W populacji bezobjawowej (zdiagnozowanej przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby) stosowanie nusinersenu spowodowało, między innymi, że: żaden z pacjentów nie zmarł lub nie wymagał stałej wentylacji; u wszystkich chorych nastąpiła poprawa w większości kategorii kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianych w skali HINE; nastąpił wzrost średniej liczby osiągniętych kamieni milowych rozwoju ruchowego; 100% pacjentów osiągnęło przewidywany dla wieku kamień rozwoju milowego w skali HINE w kategorii kontroli trzymania głowy odpowiednio w 365 dniu obserwacji; 78% osiągnęło przewidywany dla wieku kamień rozwoju milowego w skali HINE w kategorii siedzenia, w 365 dniu obserwacji; 89% pacjentów osiągnęło i utrzymało poprawę funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, a 39% pacjentów uzyskało najwyższy możliwy wynik; obniżenie łącznego wyniku w skali CHOP-INTEND o >4 punkty na ostatniej odnotowanej wizycie, względem wartości początkowych zaobserwowano jedynie u 5,5% pacjentów; w 421 dniu obserwacji 100% pacjentów siedziało bez wsparcia, 20% pacjentów raczkowało, 60% pacjentów stało ze wsparciem, 20% pacjentów chodziło ze wsparciem, 80% pacjentów stało samodzielnie.

W dostępnych wytycznych praktyki klinicznej (najnowsze opublikowane w roku 2017) odnoszących się do SMA nie zidentyfikowano informacji odnoszących się do nusinersenu jednakże należy uwzględnić fakt, że nusinersen jest dostępny na rynku od około 1 roku a ponadto jest jedynym lekiem zarejestrowanym w tym wskazaniu.

Eksperci kliniczni poproszeni o opinię w przedmiotowej sprawie jednoznacznie popierają finansowanie nusinersenu wskazując na jego unikatowy mechanizm działania i wysoką użyteczność w schorzeniu, w którym jak dotąd nie było możliwości skutecznego leczenia.

Bezpieczeństwo

Wyniki analizy w zakresie bezpieczeństwa nusinersenu w populacji pacjentów chorych na SMA typu I (badanie ENDEAR) wykazały, że w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy, stosowanie wielokrotnych dawek ocenianego leku względem pozorowanego leczenia, wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; niższym ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu i zgonu z powodu schorzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przedwczesnego zakończenia leczenia; wyższym ryzykiem wystąpienia infekcji i zakażeń pasożytniczych w ciągu 72 godzin od podania nusinersenu.

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie innych analizowanych zmiennych, m.in.: zdarzeń niepożądanych (ogółem), ryzyka wystąpienia: gorączki, zaparcia, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, trudności w oddychaniu; ciężkich trudności w oddychaniu, niewydolności oddechowej, niedodmy, zapalenia płuc oraz ciężkiej niewydolności oddechowej.

Wyniki analizy bezpieczeństwa nusinersenu w populacji pacjentów chorych na SMA typu II lub III (badanie CHERISH) wykazały, że w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu względem pozorowanego leczenia, wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych/działań niepożądanych, bólu pleców, bólu głowy i wymiotów; niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: zapalenia płuc, kamieni kałowych, grypy i odwodnienia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem pozostałych analizowanych zmiennych.

Wyniki analizy bezpieczeństwa nusinersenu w populacji bezobjawowej z genetycznie potwierdzonym SMA wykazały, że stosowanie wielokrotnych dawek nusinersenu w populacji pacjentów z SMA zdiagnozowanym przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby, w okresie obserwacji wynoszącym do 421 dni spowodowało, że u 80% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, u żadnego z pacjentów nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane; żaden pacjent nie zmarł jak i żaden chory nie przerwał terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; 65% pacjentów doświadczyło infekcji/zakażeń pasożytniczych, 45% zaburzeń związanych ze skórą i tkanką podskórną, 40% zaburzeń żołądkowo-jelitowych, 30% ogólnych zaburzeń

w miejscu podania leku, u 30% wystąpiły schorzenia układu oddechowego/klatki piersiowej/śródpiercia a 20% zaburzeń metabolizmu i odżywiania; u 40% chorych odnotowano infekcje górnych dróg oddechowych, u 25% gorączkę, u 20% zapalenie nosogardzieli, u 15% zapalenie ucha środkowego, u 15% - kaszel, grypę, obrzęk błony śluzowej nosa, czy biegunkę.

Podsumowując analiza dostępnych danych wykazała korzystny profil bezpieczeństwa nusinersenu. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych była typowa dla przebiegu SMA lub wieku pacjentów. Jednymi z częstszych działań niepożądanych (obserwowanych u >1 osoby na 10) należą ból głowy i ból pleców. Uważa się, że powyższe działania niepożądane są związane z drogą podania leku.

Problem ekonomiczny

Według oszacowań wnioskodawcy, w przypadku SMA typu I, stosowanie nusinersenu w miejsce opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze a wartość współczynnika ICUR wynosi [redacted]/QALY z RSS z perspektywy NFZ, [redacted]/QALY z RSS z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz [redacted]/QALY z RSS z perspektywy społecznej.

W przypadku SMA typu II, stosowanie nusinersenu w miejsce opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na [redacted]/QALY z RSS z perspektywy NFZ, [redacted]/QALY z RSS z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz [redacted]/QALY z RSS z perspektywy społecznej.

W przypadku SMA typu III, stosowanie nusinersenu w miejsce opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na [redacted]/QALY z RSS z perspektywy NFZ, [redacted]/QALY z RSS z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz [redacted]/QALY z RSS z perspektywy społecznej.

Według zagregowanej analizy ekonomicznej, uwzględniającej wszystkie 3 typy SMA łącznie (pacjenci z I typem SMA stanowiąc będą 24,7% populacji docelowej, pacjenci z typem II 58,5% natomiast pacjenci ze SMA typu III będą stanowić 16,9% populacji docelowej) oszacowane współczynniki ICUR wynoszą: z perspektywy NFZ [redacted], wspólnej (NFZ + pacjent) [redacted], społeczeństwa [redacted].

Objęcie refundacją preparatu Spinraza (nusinersen) z uwzględnieniem RSS (z perspektywy NFZ) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego odpowiednio w I, II i III roku refundacji: w wariantcie podstawowym na poziomie [redacted], [redacted] i [redacted]; w wariantcie minimalnym na poziomie [redacted], [redacted] i [redacted]; w wariantcie maksymalnym na poziomie [redacted], [redacted] i [redacted].

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od przedstawiciela wnioskodawcy w chwili obecnej (stan na luty 2018) lek otrzymał zgodę na refundację na terenie Austrii, Czech, Danii, Finlandii, Francji, Grecji, Hiszpanii (od marca 2018), Lichtensteinu, Luksemburga, Niemiec, Norwegii, Szwajcarii, Szwecji i Włoch.

Główne argumenty decyzji

Zdaniem Rady, dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność nusinersenu w leczeniu pacjentów z SMA z potwierdzoną mutacją genu SMN1. Należy podkreślić, że w chwili obecnej poza nusinersenem nie jest dostępna żadna alternatywna technologia w leczeniu SMA. Jak dotąd podstawowym postępowaniem z chorymi była rehabilitacja ruchowa oraz postępowanie objawowe (np. wspomaganie oddychania).

Na podstawie badań klinicznych wysokiej jakości należy stwierdzić, że nusinersen stanowi przełomową technologię przyczyniającą się do przedłużenia życia oraz uzyskania znacznej poprawy parametrów motorycznych u pacjentów z SMA. Według danych pochodzących z badań niższej jakości wydaje się, że nusinersen jest także skuteczny u bezobjawowych pacjentów z mutacją SMN1, przyczyniając się do znacznego zmniejszenia ryzyka pojawienia się objawów choroby. Większość dostępnych danych klinicznych (ponad 95%) dotyczy pacjentów z 2 lub 3 kopiami genu SMN2, brak jest danych pochodzących od pacjentów z większą liczbą kopii (zwykle charakteryzujących się łagodniejszym przebiegiem SMA), jednakże biorąc pod uwagę mechanizm działania leku oraz dostępne, wstępne wyniki można przypuszczać, że lek będzie skuteczny również w tej populacji.

Słabością danych klinicznych dla nusinersenu jest przede wszystkim brak długoterminowych obserwacji (najdłuższe wynoszą około 3 lat) a także danych dotyczących pacjentów przedobjawowych pochodzących z badań randomizowanych. Po części jest to spowodowane krótką obecnością leku na rynku (rejestracja centralna w Europie maj 2017, w Stanach Zjednoczonych w grudzień 2016).

Profil bezpieczeństwa nusinersenu jest dobry. Jego stosowanie wiąże się z redukcją zdarzeń niepożądanych typowo związanych z postępem choroby. Równocześnie większość zdarzeń występujących częściej w grupie otrzymującej nusinersen związana jest z drogą podania leku (ból pleców, ból głowy, wymioty, nudności).

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że nusinersen nie jest użyteczny kosztowo w odniesieniu do proggu opłacalności (134 514 zł/QALY) w żadnej z przeprowadzonej analiz a próg opłacalności kosztowej został przekroczony w zależności od typu SMA i perspektywy od [redacted] razy. Terapia nusinersenem wiąże się także z bardzo znacznym obciążeniem

budżetowym sięgającym w wariancie podstawowym, w III roku refundacji niemal 400 mln zł.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, Rada rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu leczniczego pod warunkiem wprowadzenia warunków określonych w meritum stanowiska.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Rafał Niżankowski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.12.2017 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Spinraza (nusinersenum) w ramach programu lekowego »Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)«”. Data ukończenia: 8 stycznia 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Biogen Idec Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Biogen Idec Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Biogen Idec Limited