

## Opinia nr 30/2018

z dnia 2 sierpnia 2018 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10:G12.0) u pacjentów dorosłych w ramach ratunkowego dostępu do technologii 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 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10:G12.0) u pacjentów dorosłych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych nusinersenu we wnioskowanym wskazaniu w populacji osób dorosłych.

Negatywna opinia jest związana z faktem, że w toku analizy klinicznej nie odnaleziono badań, które wskazują na skuteczność oraz oceniają bezpieczeństwo stosowania nusinersenu we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni typu I (Werdniga-Hoffmanna) w populacji osób dorosłych. Wszystkie dostępne badania, które odnoszą się do wnioskowanej technologii, dotyczą wyłącznie populacji pediatrycznej.

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się do wnioskowanej technologii lekowej.

Eksperti, którzy odnieśli się do zastosowania nusinersenu w omawianym wskazaniu w populacji osób dorosłych, zaopiniowali negatywnie finansowanie tej terapii ze środków publicznych.

Dodatkowo, poza brakiem dowodów na skuteczność nusinersenu, technologia ta wygeneruje znaczne obciążenie finansowe dla płatnika.

Warto również podkreślić, że wnioskowana technologia była dotychczas pozytywnie oceniana przez Agencję we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni typu I, jednak jedynie w odniesieniu

do populacji pediatrycznej, a ponadto wskazano wówczas na konieczność obniżenia ceny wnioskowanego produktu leczniczego.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10:G12.0) u pacjentów dorosłych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

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

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) jest chorobą genetyczną, w której uszkodzeniu ulegają obwodowe elementy układu nerwowego odpowiedzialne za funkcjonowanie mięśni szkieletowych. SMA zaliczane jest do chorób nerwowo-mięśniowych.

W kręgosłupie, w rogach przednich rdzenia kręgowego, znajdują się komórki zwane neuronami ruchowymi, które kontrolują mięśnie szkieletowe. W SMA neurony te przestają przekazywać impulsy do mięśni. W skutego długotrwałego braku stymulacji mięśnie ulegają atrofii. Najczęstszy typ SMA związany jest z niedoborem białka niezbędnego do funkcjonowania neuronów ruchowych (SMN – ang. survival of motor neuron). Białko SMN warunkuje przeżycie neuronów ruchowych, im wyższy poziom białka SMN w organizmie, tym łagodniejsze objawy SMA. Niedobór białka SMN w organizmie jest spowodowany wystąpieniem mutacji na ramieniu długim piątego chromosomu (5q) w głównym genie odpowiedzialnym za kodowanie tego białka. Gen ten oznaczany jest symbolem SMN1. Drugi gen SMN2, zlokalizowany w sąsiedztwie genu SMN1, odpowiada za produkcję niewielkiej ilości białka SMN. SMA to choroba o szerokim spektrum objawów klinicznych, której przebieg jest związany z liczbą kopii genu SMN2 oraz wiekiem, w którym wystąpiły pierwsze objawy choroby.

SMA dzieli się na cztery typy: typ I (SMA 1 – choroba Werdniga-Hoffmanna), typ II (SMA 2), typ III (SMA 3) oraz typ IV (SMA 4).

Typ I (SMA 1) jest najcięższą i najczęściej występującą postacią SMA. Objawia się we wczesnym niemowlęctwie lub okresie prenatalnym. Niemowle ma trudności z oddychaniem, ssaniem, przełykaniem, utrzymaniem głowy pionowo, przewracaniem się na bok oraz siedzeniem bez oparcia. Pacjent wymaga opieki paliatywnej, wspomaganie oddechu oraz sztucznego odżywiania.

Z danych Polskiego Rejestru Pacjentów z chorobami Nerwowo-Mięśniowymi z lipca 2018 roku, wynika, że w Polsce zarejestrowanych jest 238 pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni powyżej 18 roku życia, w tym 23 pacjentów z typem I (choroba Werdniga-Hoffmanna).

Śmiertelność jest zależna od wieku pacjenta, w którym wystąpiły pierwsze objawy. Wysoka śmiertelność jest związana z wczesną postacią choroby. W przypadku SMA1, mediana przeżycia to 7 miesięcy przy śmiertelności wynoszącej 95% do 18 m.ż.

### **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

Produkt leczniczy Spinraza zawiera substancję aktywną nusinersen w dawce 12 mg/5 ml w roztworze do wstrzykiwań.

Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym (ASO, ang. *antisense oligonucleotide*), który zwiększa proporcje włączania eksonu 7 do transkryptów matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) kodującego białko SMN2 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 jest wskazana do leczenia rdzeniowego zaniku mięśni związanego z mutacją w chromosomie 5q w genie SMN1, nie ograniczając populacji do pediatrycznej, zatem wnioskowane wskazanie jest zbieżne z rejestracyjnym.

Lek ten ma status leku sierocego.

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

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których zastosowano nusinersen we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni typu I, w populacji osób dorosłych, co uniemożliwia ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku w populacji docelowej.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Spinraza odniesiono się do działań niepożądanych związanych z nakłuciem lędźwiowym:

Ocenę częstotliwości działań niepożądanych oparto na następujących założeniach: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ); częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- Zaburzenia układu nerwowego – bardzo często;
- Zaburzenia żołądka i jelit – bardzo często;
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – bardzo często.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

Uznano, że brak jest obecnie technologii alternatywnych w stosunku do nusinersenu w leczeniu SMA1. Aktualne leczenie polega jedynie na leczeniu objawowymi.

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

## Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z Ministerstwa Zdrowia koszt brutto 3 miesięcznej terapii będzie wynosił [REDAKTOWANE]

Koszt netto jednego miligrama substancji czynnej w ramach aktualnego wniosku wynosi [REDAKTOWANE], zatem jest to kwota [REDAKTOWANE] od kwoty netto, zaproponowanej w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Spinraza w ramach programu lekowego „leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni” z dnia 29 listopada 2017 roku.

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

Na podstawie danych z Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi wynika, że obecnie w Polsce jest zarejestrowanych 238 pacjentów powyżej 18 roku życia z rdzeniowymi zanikiem mięśni, w tym 23 pacjentów ze zdiagnozowanym typem I.

Uwzględniając powyższe dane, koszt brutto 3 miesięcznej terapii dla tej populacji chorych wyniesie

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

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych praktyki klinicznej dla ocenianej technologii medycznej.

Odnaleziono 8 wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do SMA:

- Thoracic Society (ATS 2016) – wytyczne dotyczące przewlekłej domowej inwazyjnej wentylacji u dzieci;
- Association for Molecular Pathology (AMP 2011) – wytyczne dotyczące badania przesiewowego populacji pod kątem rdzeniowego zaniku mięśni;
- American College of Medical Genetics (ACMG 2011) – standardy techniczne i wytyczne dotyczące badania zaników mięśni rdzeniowych;
- American College of Medical Genetics (ACMG 2008) – wytyczne dotyczące badań przesiewowych na obecność rdzeniowego zaniku mięśni;
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2017) opinia komisji na temat badań przesiewowych nosicieli w kierunku zaburzeń genetycznych;
- National Institutes of Health (NIH 2010) – konsensus ekspertów w sprawie badania nosicieli w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni;
- British Thoracic Society (BTS 2012) – wytyczne dotyczące postępowania z układem oddechowym u dzieci z osłabieniem nerwowo-mięśniowym;
- French Ministry of Health (FMH 2012) – rekomendacje dotyczące diagnozy i postępowania w typowym rdzeniowym zaniku mięśni u dzieci.

Należy mieć na uwadze, że powyższe wytyczne zostały opublikowane przed rejestracją produktu leczniczego Spinraza przez EMA, natomiast ACOG 2017 została opublikowana po rejestracji wnioskowanego leku przez FDA.

## Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.06.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2064.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza, nusinersen, roztwór do wstrzykiwań, fiołka a 12 mg/5 ml we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werndiga-Hoffmanna) (ICD-10: G12.0) u pacjentów dorosłych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii 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, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 197/2018 z dnia 30 lipca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werndiga-Hoffmanna) (ICD10:G12.0) u pacjentów dorosłych