



Rekomendacja nr 83/2024

z dnia 6 sierpnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) w ramach programu lekowego: B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) w ramach programu lekowego: B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) podawany drogą infuzji dożylną w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

Produkt leczniczy Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) od dnia 1 września 2022 roku podlega refundacji w programie lekowym B.102.FM jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności i jest finansowana w ramach Funduszu Medycznego. W wyżej wymienionym programie lekowym dostępne są także dwie inne terapie modyfikujące przebieg SMA tj. dokanałowa terapia nusinersenem oraz doustna terapia rysdyplamem.

Skuteczność analizowanej technologii została oceniona w kilku badaniach jednoramiennych (START, STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP, LT-001) przeprowadzonych w populacji pacjentów z objawowym SMA oraz wśród niemowląt ≤ 6 miesięcy życia z przedobjawową postacią choroby (SPR1NT, ████████). Analizowane główne punkty końcowe obejmowały czas przeżycia wolnego od zdarzeń oraz wpływ na poprawę w zakresie rozwoju motorycznego (wg definicji BSID-III/WHO-MGRS). Nie zidentyfikowano jednak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (ON-A) ze wskazanymi komparatorami tj. nusinersenem (NUS) oraz rysydyplamem (RYS) w docelowej populacji chorych. Konieczne było zatem wykorzystanie porównań pośrednich bez/z dostosowaniem (MAIC), które są obciążone wysokim stopniem niepewności z uwagi na zestawianie wyników z różnych badań.

Wnioski z raportu oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) wskazują, że pacjenci leczeni w ramach programu lekowego B.102.FM uzyskali wyniki nie gorsze niż uczestnicy głównego badania rejestracyjnego dla ocenianej technologii. Nie odnotowano żadnego zgonu ani konieczności stałej wentylacji

mechanicznej. U większości pacjentów odnotowano zadowalające wyniki rozwoju motorycznego, a profil bezpieczeństwa jest zbieżny z wynikami badania klinicznego.

Wartość oszacowanego przez wnioskodawcę współczynnika ICUR wskazuje na [redacted] terapii w populacji pacjentów przedobjawowych oraz [redacted] (ICUR [redacted] progu opłacalności określonego w ustawie o refundacji) leczenia wśród chorych z objawowym SMA [redacted]. Z uwagi jednak na wyżej wymienione ograniczenia analizy klinicznej, należy podkreślić niepewność szacowania kosztów i efektów porównywanych terapii.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych z uwzględnieniem RSS, największy prognozowany [redacted] wydatków będzie mieć miejsce w pierwszych latach realizacji programu lekowego, co wynika z kumulacji kosztów jednorazowej terapii lekiem Zolgensma. W kolejnych latach szacowany [redacted]

Według wytycznych postępowania medycznego u niemowląt i bardzo małych dzieci z SMA zalecane jest leczenie modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying therapy, DMT) przy użyciu nusinersenu, onasemnogenu abeparwówek lub rysdyplamu. Wybór metod leczenia powinien być zindywidualizowany. W treści konsensusu ekspertów wskazano, że wczesne wdrożenie leczenia, najlepiej na przedobjawowym etapie choroby, łączy się z wyraźnie lepszymi rezultatami niż późne rozpoczęcie terapii.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne wydane przez zagraniczne agencje HTA (HAS, G-BA, NICE, SMC, ZIN, PBAC, CADTH) były pozytywne w odniesieniu do finansowania produktu leczniczego Zolgensma w leczeniu dzieci z SMA. Niektóre z rekomendacji doprecyzowały populację docelową w zakresie wymaganego wieku i stanu zdrowia pacjentów, a także określiły warunki cenowe dla refundacji (obniżenie ceny, umowa handlowa).

Podsumowując, mimo ograniczeń związanych z niepewnością wyników przedłożonych przez wnioskodawcę analiz, lek stanowi wartościową opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu biorąc pod uwagę status TLI w ocenie Agencji w 2021 roku oraz wstępne wyniki raportu oceny efektywności klinicznej. W celu zminimalizowania ryzyka związanego z ograniczeniami wnioskowania, zaleca się prowadzenie dalszego monitorowania pozwalającego na szacowanie długoterminowych korzyści zdrowotnych i kosztów leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Zolgensma (onasemnogen abeparwówek).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum) roztwór do infuzji 2×10^{13} vg/ml
 - 1 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml
 - 1 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml
 - 1 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml
 - 1 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml
 - 1 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml
 - 1 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml
 - 1 fiol. 5,5 ml + 8 fiol. 8,3 ml

- 2 fiol. 5,5 ml + 1 fiol. 8,3 ml
- 2 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml
- 2 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml
- 2 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml
- 2 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml
- 2 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml
- 2 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml
- 2 fiol. 8,3 ml; 3 fiol. 8,3 ml; 4 fiol. 8,3 ml; 5 fiol. 8,3 ml;
- 6 fiol. 8,3 ml; 7 fiol. 8,3 ml; 8 fiol. 8,3 ml; 9 fiol. 8,3 ml

cena zbytu netto:

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1255.0, Onasemnogen abeparwówek.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną, postępującą chorobą układu nerwowego, prowadzącą do przedwczesnego obumierania komórek ruchowych rdzenia kręgowego. Klinicznie manifestuje się postępującym osłabieniem i zanikiem mięśni. Choroba jest wynikiem delekcji lub mutacji w genie SMN1. SMA zaliczane jest do chorób nerwowo-mięśniowych.

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT (za okres 19 września 2022 r. - 26 lutego 2024 r.) do leczenia onasemnogenem abeparwóweku w ramach programu lekowego B.102.FM włączono 35 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano:

- nusinersen (produkt leczniczy Spinraza, roztwór do wstrzykiwań, 12 mg),
- rysdyplam (produkt leczniczy Evrysdi, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml).

Wybór komparatorów jest zasadny.

Postępowaniem stanowiącym aktualną praktyką kliniczną leczenia SMA w Polsce jest zastosowanie leków modyfikujących przebieg choroby: przewlekłej dokanałowej terapii nusinersenem, przewlekłej doustnej terapii rysdyplamem oraz terapii genowej onasemnogenem abeparwóweku podawanej jednorazowo dożylnie (terapii nie należy traktować jako linii leczenia). Wszystkie trzy leki to zarejestrowane terapie modyfikujące przebieg SMA.

Onasemnogen abeparwówek, nusinersen i rysdyplam są finansowane w ramach programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, jednak zakres wskazań refundacyjnych dla nusinersenu oraz rysdyplamu jest szerszy niż dla ocenianej interwencji i obejmuje m.in. populację pacjentów dorosłych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Onasemnogen abeparwówek to produkt leczniczy terapii genowej, który powoduje ekspresję ludzkiego białka warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (ang. survival motor neuron, SMN).

Produkt leczniczy Zolgensma został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA) w 2020 roku do stosowania 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.

Lek stosuje się jednorazowo.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 badanych w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce lub prenatalnie w Polsce w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku. Kryteria włączenia populacji docelowej szczegółowo określają kryteria włączenia do programu lekowego B.102.FM.

Produkt leczniczy Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) od dnia 1 września 2022 roku podlega refundacji w programie lekowym B.102.FM jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności i jest finansowana w ramach Funduszu Medycznego. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi 2 lata.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego onasemnogenu abeparwówek (produkt leczniczy Zolgensma) w porównaniu z nusinersenem oraz rysdyplamem w leczeniu pacjentów przedobjawowych i objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2, w wieku do 6 miesiąca życia (<180 dni) w momencie podania leku.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (ON-A) z komparatorami tj. nusinersenem (NUS) oraz rysdyplamem (RYS) w docelowej populacji chorych.

W analizie klinicznej uwzględniono:

- efektywność ON-A: badania jednoramienne START, STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP (pacjenci z objawowym SMA) oraz SPR1NT (pacjenci z przedobjawowym SMA oraz 2 lub 3 kopiami SMN2) oraz ██████████ LT-001, ██████████;
- efektywność NUS: badanie z randomizacją ENDEAR i jego przedłużenie SHINE (pacjenci z objawowym SMA) oraz badanie jednoramienne NURTURE (pacjenci z bezobjawową postacią SMA);
- efektywność RYS: badania jednoramienne FIREFISH (pacjenci z objawowym SMA) oraz RAINBOWFISH (pacjenci z bezobjawową postacią SMA).

Jakość badań oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, natomiast badanie randomizowane ENDEAR oceniono wg skali Cochrane (RoB2).

Badania dla ocenianej technologii ON-A oceniono na 6 punktów (START, LT-001) lub 7 punktów (STR1VE-US, STR1VE-EU) w skali NICE (na 8 możliwych). Badania jednoramienne dla komparatorów uzyskały ocenę wg NICE wynoszącą 7/8 punktów. Ryzyko błędu systematycznego zgodnie z oceną w skali Cochrane w badaniu ENDEAR oceniono jako posiadające pewne zastrzeżenia w ocenie domeny 1: ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji oraz w ogólnej ocenie (obniżenie ogólnej oceny z uwagi na zastrzeżenia w domenie 1).

W analizie przedstawiono ponadto:

- 11 przeglądów systematycznych: Stevens 2020, Bischof 2021, Blair 2022, Erdos 2022, Panagiotou 2022, Ribero 2022, Yang 2022, Yang 2023, Al-Taie 2023, Ogbonmide 2023, Pascual-Morena 2023; w tym wyniki analizy pośredniej MAIC (Bischof 2021) oraz analizę pośrednią (Ribero 2022);
- opublikowane porównania pośrednie z dopasowaniem populacji wyjściowych (MAIC) – (ww. Ribero 2022 i Bischof 2021 oraz Bartoli 2020, Dabbous 2019);

Przeglądy systematyczne charakteryzowały się krytycznie niską lub niską (Pascual-Morena 2023) jakością metodologiczną według skali AMSTAR 2.

W ramach analizy efektywności praktycznej terapii ON-A wnioskodawca uwzględnił dane z: rejestru RESTORE, rejestru FDA (publikacja Zhuang 2023), 3 programów wczesnego dostępu: ATU, MAP, GMAP; dwóch badań obserwacyjnych: Waldrop 2020 i Latzer 2023 oraz badania pilotażowego Zang 2023.

W niniejszej rekomendacji wzięto także pod uwagę wyniki efektywności praktycznej stosowania produktu Zolgensma w warunkach krajowych, pochodzące z opracowania Agencji: *Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego* (WS.425.4.2024.1).

Skuteczność

Pacjenci z przedobjawowym SMA oraz 2 lub 3 kopiami SMN2

SPR1NT (ON-A)

Głównym punktem końcowym w populacji z 2 kopiami genu SMN2 była umiejętność siedzenia bez podparcia przez 30 sekund wg definicji BSID-III, natomiast u pacjentów z 3 kopiami SMN2 umiejętność stania przez ≥ 3 sekundy wg definicji WHO-MGRS.

1. U wszystkich (14/14) przedobjawowych pacjentów z SMA i 2 kopiami genu odnotowano wystąpienie głównego punktu końcowego, czyli umiejętności samodzielnego siedzenia u niemowląt przez ≥ 30 sekund wg definicji BSIRD-III na dowolnej wizycie do osiągnięcia wieku 18 miesięcy.
2. U wszystkich (15/15) przedobjawowych pacjentów z SMA i 3 kopiami genu odnotowano wystąpienie głównego punktu końcowego, czyli zdolność samodzielnego stania ≥ 3 sekund wg definicji WHO-MGRS na dowolnej wizycie do osiągnięcia wieku 24 miesięcy.

Zestawienie wybranych wyników SPR1NT (ON-A), NURTURE (NUS) i RAINBOWFISH (RYS)

- Przeżycie wolne od zdarzenia - brak zgonu i konieczności stałej wentylacji mechanicznej

- 33,9 mies. 2 kopie SMN2: 15/15 (100%); 3 kopie SMN2: 10/10 (100%); (NURTURE)
- Brak danych (bd.); (RAINBOWFISH)
- Przeżycie całkowite
 - 33,9 mies. 2 kopie SMN2: 15/15 (100%); 3 kopie SMN2: 10/10 (100%); (NURTURE)
 - 12 miesięcy ≥ 2 kopie SMN2: 26/26 (100%); (RAINBOWFISH)
- Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego
 - siedzenie bez podparcia ≥ 30 sekund
 - 18 mies. 2 kopie SMN2: 14/14 (100%); 24 mies. 3 kopie SMN2: 14/15 (93%); (SPR1NT)
 - Bd.; (NURTURE)
 - 12 mies. ≥ 2 kopie SMN2: 7/8 (87,5%); (RAINBOWFISH)
 - Samodzielny siad
 - 18 mies. 2 kopie SMN2: 14/14 (100%); 24 mies. 3 kopie SMN2: 14/15 (93%); (SPR1NT)
 - 33,9 mies. 2 kopie SMN2: 15/15 (100%); 24 mies. 3 kopie SMN2: 10/10 (100%); (NURTURE)
 - Bd.; (RAINBOWFISH)
- Ocena postępu choroby wg skali CHOP-INTEND
 - CHOP-INTEND ≥ 40 pkt
 - 18 mies. 2 kopie SMN2: 14/14; 3 kopie SMN2: bd.; (SPR1NT)
 - 33,9 mies. 2 kopie SMN2: bd.; 3 kopie SMN2: 10/10 (100%); (NURTURE)
 - 2 kopie SMN2: 8/8 (100%); 3 kopie SMN2: 13/13 (100%); (RAINBOWFISH)
 - CHOP-INTEND ≥ 50 pkt.
 - 18 mies. 2 kopie SMN2: 14/14; 3 kopie SMN2: bd.; (SPR1NT)
 - 33,9 mies. 2 kopie SMN2: bd.; 3 kopie SMN2: 10/10 (100%); (NURTURE)
 - Bd.; (RAINBOWFISH)
 - CHOP-INTEND ≥ 58 pkt. lub 64 pkt.
 - 18 mies. 2 kopie SMN2: 14/14; 3 kopie SMN2: bd.; (SPR1NT)
 - 33,9 mies. 2 kopie SMN2: 10/15 (67%); 3 kopie SMN2: 10/10 (100%); (NURTURE)
 - Bd.; (RAINBOWFISH)

Pacjenci z objawowym SMA

START/LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP (ON-A)

Pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach obejmowały: przeżycie wolne od zdarzenia (czas do zgonu lub wystąpienia konieczności ciągłej wentylacji mechanicznej, przynajmniej przez 16 godz. dziennie przez przynajmniej 14 kolejnych dni w przypadku braku ostrej, odwracalnej choroby lub stanu okołoperacyjnego) (START/LT-001); niezależny siad ≥ 30 sekund (wg definicji BSID-III) oraz przeżycie wolne od zdarzenia (brak zgonu lub ciągłego wspomaganie wentylacji) (STR1VE-US, STR1VE-EU); Niezależny siad ≥ 10 sekund w definicji WHO-MGRS (STR1VE-AP).

1. U żadnego z pacjentów w badaniu START oraz LT-001 nie obserwowano przypadków zgonów oraz konieczności stałej wentylacji mechanicznej (mediana obserwacji 4,8 roku, średnia okresu obserwacji wynoszącego 83,5 miesiąca).
2. W badaniach STR1VE-US oraz STR1VE-EU zgon lub konieczność stałej wentylacji odnotowano u 2/22 (9%) pacjentów w badaniu STR1VE-US i 1/32 (3%) pacjentów w badaniu STR1VE-EU. Podczas wizyty kontrolnej w 18 miesiącu życia pacjentów, umiejętność samodzielnego siedzenia ≥ 30 sekund osiągnęło 14/22 (60%) dzieci w badaniu STR1VE-US, oraz 16/33 (49%) dzieci w badaniu STR1VE-EU.

Zestawienie wybranych wyników START/LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP (ON-A), ENDEAR, SHINE (NUS) i FIREFISH (RYS)

- Przeżycie całkowite (OS)
 - 24 mies. po ON-A: 12/12 (100%); (START)
 - 4,8 roku po podaniu ON-A: 10/10 (100%); (LT-001)
 - 18 mies. życia: 21/22 (95%); (STR1VE-US)
 - 18 mies. życia: 32/33 (97%); (STR1VE-EU)
 - 18 mies.: 39/56 (70%); (ENDEAR, SHINE)
 - 24 mies.: 53/58 (91%); (FIREFISH)
- Przeżycie bez trwałej wentylacji (EFS)
 - 24 mies. po ON-A: 12/12 (100%); (START)
 - 4,8 roku po podaniu ON-A: 10/10 (100%); (LT-001)
 - 18 mies. życia: 20/22 (95%); (STR1VE-US)
 - 18 mies. życia: 32/33 (97%); (STR1VE-EU)
 - 18 mies.: 23/63 (37%); (ENDEAR, SHINE)
 - 24 mies.: 49/58 (84%); (FIREFISH)
- Osiągnięcie kamieni milowych rozwoju motorycznego - siedzenie bez podparcia
 - ≥ 30 sekund (BSID-III)
 - 24 mies. po ON-A: 9/12 (75%); (START)
 - 4,8 roku po podaniu ON-A: „bez zmian” (LT-001)
 - 18 mies. życia: 14/22 (64%); (STR1VE-US)
 - 18 mies. życia: 16/33 (49%); (STR1VE-EU)
 - Bd. (ENDEAR, SHINE)
 - 24 mies.: 23/58 (40%); 48 mies. 36/58 (62%) (FIREFISH)
 - ≥ 10 sekund (WHO-MGRS)
 - 24 mies. po ON-A: 10/12 (83%); (START)
 - 4,8 roku po podaniu ON-A: „bez zmian” (LT-001)
 - 18 mies. życia: 13/22 (60%); (STR1VE-US)
 - 18 mies. życia: 15/33 (46%); (STR1VE-EU)

- 24 mies.: 4/17 (24%), ok. 40,7 mies.: 37/58 (74%); (ENDEAR, SHINE)
- Bd.; (FIREFISH)
- ≥ 5 sekund (BSID-III)
 - 24 mies. po ON-A: 11/12 (92%); (START)
 - 4,8 roku po podaniu ON-A: „bez zmian” (LT-001)
 - Bd.; (STR1VE-US)
 - Bd.; (STR1VE-EU)
 - Bd.; (ENDEAR,SHINE)
 - 24 mies.: 35/58 (40%), 48 mies.: 37/58 (62%) (FIREFISH)
- Ocena zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali CHOP-INTEND
 - CHOP-INTEND ≥ 40 pkt
 - 24 mies. po ON-A: 11/12 (92%); (START)
 - 4,8 roku po podaniu ON-A: bd. (LT-001)
 - 18 mies.: 21/22 (95%); (STR1VE-US)
 - 18 mies.: 24/33 (73%); (STR1VE-EU)
 - 24 mies.: 43/58 (74%); 48 mies.: 40/47 (85%) (FIREFISH)
 - CHOP-INTEND ≥ 50 pkt
 - 24 mies. po ON-A: 10/11 (91%); (START)
 - 4,8 roku po podaniu ON-A: bd. (LT-001)
 - 18 mies.: 14/22 (64%); (STR1VE-US)
 - 18 mies.: 14/33 (42%); (STR1VE-EU)
 - 24 mies.: 28/58 (48%); 48 mies.: 31/47 (66%) (FIREFISH)
 - CHOP-INTEND ≥ 60 pkt
 - 24 mies. po ON-A: 3/11 (27%); (START)
 - 4,8 roku po podaniu ON-A: bd. (LT-001)
 - 18 mies.: 5/22 (23%); (STR1VE-US)
 - 18 mies.: 3/33 (9%); (STR1VE-EU)
 - 24 mies.: 5/58 (9%); 48 mies.: bd.; (FIREFISH).

Porównania pośrednie bez dopasowania / z dopasowaniem (MAIC, ITC, STC) ON-A vs NUS (Bischof 2021, Bartoli 2020, Dabbous 2019), ON-A vs RYS (Ribero 2022)

➤ Bischof 2021

Dla okresu obserwacji wynoszącego 24 mies. prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia (zgonu lub konieczności mechanicznej wentylacji) było istotnie statystycznie niższe wśród pacjentów stosujących ON-A w porównaniu z pacjentami otrzymującymi NUS, zarówno przy zastosowaniu analizy pośredniej z dopasowaniem MAIC (HR=0,19; 95%CI: 0,07; 0,54), jak i ITC bez dopasowania (HR=0,09; 95%CI: 0,02; 0,37). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ON-A oraz NUS w zakresie przeżycia całkowitego (MAIC, ITC).

➤ Ribero 2022

Analiza pośrednia z zastosowaniem metody statystycznej STC nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu lub konieczności mechanicznego wspomaganie oddechowego.

➤ Bartoli 2020

Wartości RMST¹ były wyższe wśród pacjentów leczonych ON-A w porównaniu z NUS, zarówno dla przyjętego wspólnego punktu odcięcia okresu obserwacji (39 mies.), jak i dla maksymalnych okresów obserwacji (NUS: 39 mies., ON A: 57 mies.).

Opracowania wtórne

Wnioski płynące z przeglądów systematycznych są spójne z danymi pochodzącymi z badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej.

Efektywność praktyczna

Zastosowanie terapii genowej Zolgensma w rzeczywistej praktyce klinicznej, zarówno wśród pacjentów z przedobjawową postacią SMA, jak również wśród dzieci z rozpoznaniem SMA typu 1 wpływało na funkcje motoryczne pacjentów oraz redukcję zaburzeń nerwowo-mięśniowych związanych ze specyfiką choroby. Jednocześnie leczenie było dobrze tolerowane w docelowej populacji chorych.

Efektywność praktyczna (Polska)

Analiza obejmowała dane 35 pacjentów włączanych do programu lekowego w okresie ok. 1,5 roku (przeanalizowane dane uznano za niedojrzałe). Ogólne wnioski wskazują, że pacjenci leczeni w ramach programu lekowego uzyskali wyniki nie gorsze niż uczestnicy głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii. Nie odnotowano żadnego zgonu ani konieczności stałej wentylacji mechanicznej, u większości pacjentów odnotowano zadowalające wyniki rozwoju motorycznego, a profil bezpieczeństwa jest zbliżony z wynikami badania klinicznego.

Bezpieczeństwo

Pacjenci z przedobjawowym SMA oraz 2 lub 3 kopiami SMN2

Zestawienie wybranych wyników SPR1NT (ON-A), NURTURE (NUS) i RAINBOWFISH (RYS)

- Zdarzenia niepożądane ogółem
 - 18 mies. 2 kopie SMN2: 14/14 (100%); 24 mies. 3 kopie SMN2: 15/15 (100%); (SPR1NT)
 - 33,9 mies. 2 kopie SMN2: 15/15 (100%); 3 kopie SMN2: 10/10 (100%); (NURTURE)
 - 12 miesięcy \geq 2 kopie SMN2: 24/26 (92%); (RAINBOWFISH)
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem
 - 18 mies. 2 kopie SMN2: 5/14 (36%); 24 mies. 3 kopie SMN2: 5/15 (20%); (SPR1NT)
 - 33,9 mies. 2 kopie SMN2: 9/15 (60%); 3 kopie SMN2: 3/10 (30%); (NURTURE)
 - 12 miesięcy \geq 2 kopie SMN2: 4/26 (15%); (RAINBOWFISH)
- Zgony (w ww. badaniach, dla ww. okresów obserwacji nie odnotowano żadnych zgonów w tej populacji).

Pacjenci z objawowym SMA

Zestawienie wybranych wyników START/LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP (ON-A), ENDEAR, SHINE (NUS) i FIREFISH (RYS)

- Zdarzenia niepożądane ogółem
 - 24 mies. po ON-A: 12/12 (100%); (START)
 - 4,8 roku po podaniu ON-A: Bd.; (LT-001)
 - 18 mies.: 22/22 (100%); (STR1VE-US)

¹ parametr RMST (ang. restricted mean survival time), został zdefiniowany jako pole powierzchni pod krzywą przeżycia, odzwierciedlające średnie przeżycie pacjentów

- 18 mies.: 32/33 (97%); (STR1VE-EU)
- 35,4 mies.: 65/65 (70%); (ENDEAR, SHINE)
- 24 mies./48 mies.: 58/58 (91%); (FIREFISH)
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem
 - 24 mies. po ON-A: 10/12 (83,3%); (START)
 - 4,8 roku po podaniu ON-A: 7/10 (70%); (LT-001)
 - 18 mies.: 10/22 (45%); (STR1VE-US)
 - 18 mies.: 19/33 (58%); (STR1VE-EU)
 - 35,4 mies.: 52/65 (80%); (ENDEAR, SHINE)
 - 24 mies. 40/58 (69%); 48 mies. 45/58 (78%); (FIREFISH)
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu
 - 24 mies. po ON-A: 0/12 (0%); (START)
 - 4,8 roku po podaniu ON-A: 0/10 (0%); (LT-001)
 - 18 mies.: 1/22 (5%); (STR1VE-US)
 - 18 mies.: 1/33 (3%); (STR1VE-EU)
 - 35,4 mies.: 5/65 (8%); (ENDEAR, SHINE)
 - 24 mies., 48 mies.: 5/58 (9%); (FIREFISH).

ChPL

Bezpieczeństwo stosowania onasemnogenu abeparwówek było oceniane u 99 pacjentów, którzy otrzymali onasemnogen abeparwówek w zalecanej dawce (1,1 x 10¹⁴ vg/kg mc.) w 5 otwartych badaniach klinicznych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu było zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (24,2%), toksyczne działania na wątrobę (9,1%), wymioty (8,1%), małopłytkowość (6,1%), zwiększenie stężenia troponiny (5,1%) i gorączka (5,1%).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) z wybranymi komparatorami – nusinersenem oraz rysdyplamem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (100 lat), z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Ocenianą interwencją, tj. terapię produktem leczniczym Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) porównano z nusinersenem (Spinraza) rysdyplamem (Evrysdi).

W analizie uwzględniono m.in. następujące kategorie kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania;
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego.

Populacja objawowa

ON-A vs NUS

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

- z uwzględnieniem RSS: [REDACTED]
- bez uwzględnienia RSS: [REDACTED]

Wartość ICUR z RSS [REDACTED] opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi [REDACTED]

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii ON-A w porównaniu z NUS, w wariancie z uwzględnieniem RSS, [REDACTED]

ON-A vs RYS

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

- z uwzględnieniem [REDACTED]
- bez uwzględnienia [REDACTED]

Wartość ICUR z RSS [REDACTED] opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi [REDACTED]

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii ON-A w porównaniu z RYS, w wariancie z uwzględnieniem RSS, [REDACTED]

Populacja przedobjawowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji przedobjawowej stosowanie ON-A w miejsce nusinersenu/ rysdyplamu jest [REDAKTOWANE] (z uwzględnieniem RSS).

[REDAKTOWANE]

Progowa ceny zbytu netto leku, z perspektywy płatnika publicznego, wynosi:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii ON-A w porównaniu z NUS/RYS, w wariancie z uwzględnieniem RSS, [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Ograniczenia analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez wnioskodawcę wynikają z kilku kluczowych czynników. Przede wszystkim badania kliniczne, na których opiera się analiza nie dostarczają bezpośrednich porównań pomiędzy ocenianymi interwencjami. Ogranicza to dokładne szacowanie skuteczności i kosztów porównywanych terapii, co może prowadzić do nieprecyzyjnych wniosków. Ponadto, okres obserwacji pochodzący z uwzględnionych badań jest stosunkowo krótki biorąc pod uwagę dożywotni horyzont czasowy analizy ekonomicznej (konieczność ekstrapolacji danych).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Zolgensma, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (tj. nusinersen) wynosi:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczania wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w 10-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku
- [redacted] pacjentów w III roku.

W 10. roku horyzontu analizy szacowana wielkość populacji to [redacted] pacjentów.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, [redacted] wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Zolgensma wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku,
- [redacted] w III roku refundacji.

W 10. roku horyzontu analizy szacowane są [redacted] dla płatnika [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

W oszacowaniach uwzględniono 10-letni horyzont czasowy, należy jednak wziąć pod uwagę, że w omawianej sytuacji decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W tym okresie przewidywany jest największy prognozowany wzrost wydatków w populacji, co jest związane z kumulacją kosztów jednorazowej terapii ON-A.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Bez uwag.

Uwagi do programu lekowego

Wnioskowana treść programu lekowego jest tożsama z treścią obowiązującego programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)“

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono najbardziej aktualne wytyczne praktyki klinicznej z lat 2019-2023 dotyczące leczenia SMA:

- Konsensus europejskich specjalistów European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy (Kirshner 2020);
- Kanadyjskie zalecenia Guidance on Gene Replacement Therapy in Spinal Muscular Atrophy: A Canadian Perspective (Oskoui 2022);
- Rekomendacje UpToDate (UpToDate 2023).

Według wytycznych, u niemowląt i bardzo małych dzieci z SMA, które nie są zależne od respiratora, zalecane jest leczenie modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying therapy, DMT) przy użyciu nusinersenu, onasemnogenu abeparwówek lub rysdyplamu. W przypadku dzieci starszych (w wieku ≥ 2 lat) i dorosłych z umiarkowanymi objawami SMA zalecane jest leczenie nusinersenem lub rysdyplamem. Wybór metod leczenia powinien być zindywidualizowany w zależności od kosztu leku, dostępności, profilu działań niepożądanych, ciężaru podawania oraz wartości i preferencji pacjenta, z wykorzystaniem procesu wspólnego podejmowania decyzji. W wytycznych wskazano ponadto na brak bezpośrednich porównań między nusinersenem, onasemnogenem abeparwówek oraz rysdyplamem (UpToDate 2023).

W treści konsensusu specjalistów podkreślono m.in., że obecnie nie ma dowodów wskazujących na to, żeby łączenie dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (np. terapii genowej i nusinersenu) było bardziej skuteczne od stosowania któregośkolwiek z tych leków w monoterapii (Kirshner 2020, Oskoui 2022). Istnieją natomiast przekonujące dowody, że wczesne wdrożenie leczenia, najlepiej na przedobjawowym etapie choroby, łączy się z wyraźnie lepszymi rezultatami niż późne rozpoczęcie terapii (Kirshner 2020). U pacjentów z objawami, wiek w momencie wystąpienia choroby, czas trwania choroby i stan funkcji motorycznych w momencie rozpoczęcia leczenia są najważniejszymi czynnikami prognozującymi odpowiedź na leczenie. Z kolei u pacjentów w przedobjawowym stadium choroby najważniejszym czynnikiem pozwalającym przewidzieć kliniczne obciążenie chorobą i wiek wystąpienia objawów jest liczba kopii genu SMN2. Ponadto z uwagi, że zagrożenia związane z terapią genową wzrasta wraz z podawaną dawką, a wielkość dawki jest wprost proporcjonalna do masy ciała, terapię genową u pacjentów o wadze ciała powyżej 13,5 kg powinno się stosować wyłącznie w szczególnych okolicznościach (Oskoui 2022).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono łącznie 10 rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Zolgensma (onasemnogen abeparwówek). Wydane rekomendacje były pozytywne (G-BA 2023, HAS 2023, SMC 2021, ZIN 2021) lub pozytywne warunkowe (CADTH 2021, NICE 2021/2023, NICE 2023, PBAC 2021, PBAC 2023).

W części rekomendacji doprecyzowano populację pacjentów w zakresie kryteriów wieku/stanu zdrowia (HAS, NICE, CADTH). Ponadto w rekomendacjach wydanych przez CADTH i NICE wskazano na konieczność obniżenia ceny lub zawarcia porozumienia cenowego/umowy handlowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.06.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1015.2024.5.JWI; PLR.4500.1016.2024.4.JWI; PLR.4500.1017.2024.5.JWI; PLR.4500.1018.2024.5.JWI; PLR.4500.1019.2024.5.JWI; PLR.4500.1020.2024.5.JWI; PLR.4500.1021.2024.5.JWI; PLR.4500.1022.2024.5.JWI; PLR.4500.1023.2024.5.JWI; PLR.4500.1024.2024.5.JWI; PLR.4500.1025.2024.5.JWI; PLR.4500.1026.2024.5.JWI; PLR.4500.1027.2024.4.JWI; PLR.4500.1028.2024.4.JWI; PLR.4500.1029.2024.4.JWI; PLR.4500.1030.2024.4.JWI; PLR.4500.1031.2024.4.JWI; PLR.4500.1032.2024.4.JWI; PLR.4500.1033.2024.4.JWI; PLR.4500.1034.2024.4.JWI; PLR.4500.1035.2024.4.JWI; PLR.4500.1036.2024.4.JWI;), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) w ramach programu lekowego: B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 80/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 roku w sprawie oceny leku Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.423.1.38.2024 Wniosek o objęcie refundacją leku Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) w ramach programu lekowego: B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 roku w sprawie oceny leku Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”