



## 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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum), roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701083;
- Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum), roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 1 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701090;
- Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum), roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701106;
- Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum), roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 3 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701113;
- Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum), roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701120;
- Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum), roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701137;
- Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum), roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 4 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701144;
- Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum), roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701151;
- Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum), roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701168;
- Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum), roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 5 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701175;
- Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum), roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701182;
- Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum), roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227701199;
- Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum), roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 6 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702820;

- *Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum)*, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702837;
- *Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum)*, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702844;
- *Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum)*, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 7 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702851;
- *Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum)*, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702868;
- *Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum)*, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702875;
- *Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum)*, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 8 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702882;
- *Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum)*, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 2 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702899;
- *Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum)*, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 9 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702912;
- *Zolgensma (onasemnogenum abeparvovecum)*, roztwór do infuzji,  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, 1 fiol. 5,5 ml + 8 fiol. 8,3 ml, kod GTIN: 05397227702905;

w ramach programu lekowego B.102.FM: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA, ang. *spinal muscular atrophy*) związany z mutacjami genu *SMN1* (SMA5q) jest chorobą genetycznie uwarunkowaną, dziedziczną jako cecha autosomalna recesywna. Jest to ciężka i postępująca choroba, doprowadzająca w większości przypadków do unieruchomienia i niewydolności oddechowej. SMA zaliczane jest do chorób rzadkich z częstością występowania około 1 na 7,4 tys. urodzeń. Obecnie w Polsce na SMA choruje ok. 1 200 osób.

Terapia onasemnogenem abeparvovekiem była przedmiotem oceny w Agencji w 2021 roku w ramach prac realizowanych na podstawie art. 40a ust. 2 ustawy o refundacji. Dnia 22 lutego 2021 roku produkt leczniczy *Zolgensma* uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 35/2021) w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności i znalazł się na pierwszym proponowanym przez Agencję wykazie technologii o wysokiej innowacyjności (TLI). Na podstawie

pozytywnie rozpatrzonego przez Ministra Zdrowia wniosku, o którym mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1b ustawy o refundacji, produkt leczniczy Zolgensma (onasemnogen abeparwovek) od dnia 1 września 2022 roku uzyskał refundację w ramach programu lekowego B.102.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi 2 lata. Okres obowiązywania decyzji dla finansowania onasemnogenu abeparwovek upływa 30 września 2024 roku.

### Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna była analizowana w porównaniu do rysydylamu (RYS) i nusinersenu (NUS).

W populacji przedobjawowej w żadnym z badań włączonych do przeglądu nie zaobserwowano zdarzeń zgonu lub konieczności stałej wentylacji mechanicznej w okresie obserwacji. W grupie pacjentów stosujących onasemnogen abeparwovek (ON-A), zarówno z 2, jak i 3 kopiami genu SMN2, odsetek pacjentów z samodzielnym siadem (tylko w grupie z 2 kopiami genu SMN2), staniem z podparciem, samodzielnym staniem, chodem z podparciem oraz samodzielnym chodem był wyższy niż w grupie stosującej RYS. Jedynie w grupie pacjentów z 3 kopiami genu SMN2 pacjenci w grupie RYS stanowili wyższy odsetek w kamieniu milowym dotyczącym samodzielnego siadu. Odsetki pacjentów leczonych ON-A oraz NUS osiągających analizowane powyżej kamienie milowe rozwoju motorycznego wg WHO były większe w przypadku kohorty z dwoma kopiami SMN2, niż w kohorcie z trzema kopiami SMN2. U wszystkich pacjentów otrzymujących terapię ON-A (100% pacjentów z 2 kopiami genu SMN2) oraz RYS (100%) odnotowano wynik w skali CHOP-INTEND  $\geq 40$  punktów. W przypadku porównania ONA-A vs. NUS, w kohorcie pacjentów z dwoma kopiami SMN2 otrzymujących terapię genową ON-A u wszystkich pacjentów (100%) odnotowano wynik w skali CHOP-INTEND  $\geq 58$  punktów, natomiast u 67% pacjentów otrzymujących NUS uzyskano wynik  $\geq 60$  pkt. Analiza bezpieczeństwa w populacji przedobjawowej wykazała, że zarówno w badaniu dla ON-A, jak i w badaniu dla NUS u wszystkich pacjentów (100%) wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był wyższy w ramieniu ON-A w porównaniu z NUS. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane był niższy w grupie ON-A w porównaniu z NUS. Zarówno wśród pacjentów leczonych ON-A, jak i u pacjentów leczonych RYS oraz pacjentów leczonych NUS nie odnotowano wystąpienia: zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu/terapii, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zgonów.

W populacji objawowej, w porównaniu ON-A vs RYS, wyniki wskazują na wysokie wskaźniki przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od konieczności stosowania trwałej wentylacji. Odsetek pacjentów pozostających przy życiu był zbliżony w grupach ON-A i RYS. Odsetek pacjentów w punktach końcowych zdefiniowanych jako siedzenie bez podparcia przez co najmniej 5 oraz 30 sekund był wyższy we wszystkich badaniach w grupie ON-A niż w grupie RYS. W grupie ON-A odsetki pacjentów, którzy uzyskali  $\geq 40$  pkt.,  $\geq 50$  pkt. lub  $\geq 60$  pkt. w skali CHOP-INTEND w okresie obserwacji 24 miesięcy były wyższe w porównaniu do grupy RYS. W porównaniu ONA-A vs. NUS odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od konieczności stosowania trwałej wentylacji był wyższy w badaniach dla ON-A (START, STR1VE-US, STR1VE-EU) w porównaniu z badaniami dla NUS (ENDEAR/SHINE). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zdolność do kontroli głowy, samodzielnego siadu, samodzielnego chodu był wyższy wśród pacjentów stosujących ON-A w porównaniu z pacjentami otrzymującymi NUS niezależnie od okresu obserwacji. W badaniach dla ON-A średnia zmiana w skali CHOP-INTEND w porównaniu z wartością początkową była wyższa w porównaniu z badaniami dla NUS. Analiza bezpieczeństwa w populacji objawowej wykazała, że odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane (ON-A: 97%-100% vs RYS: 100%) oraz jedno SAE (powyżej 60% podczas faz podstawowych badań oraz 70% i powyżej podczas obserwacji długoterminowej/extension) był porównywalny wśród pacjentów leczonych ON-A oraz RYS. Zdarzenia niepożądane lub ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem występowały częściej w badaniach dla ON-A w porównaniu z pacjentami leczonymi RYS.

W ramach wyszukiwania odnaleziono dwa dokumenty: wytyczne kanadyjskie dotyczące genowej terapii zastępczej w SMA (2022) oraz dokument europejski 2024 update: European Consensus Statement On Gene Therapy For Spinal Muscular Atrophy (2024). Stanowisko europejskich oraz kanadyjskich specjalistów w zakresie zaleceń dotyczących stosowania terapii genowej w leczeniu SMA są ze sobą zgodne. We włączonych dokumentach wskazano na wysoką skuteczność kliniczną terapii wykorzystującej wektor wirusowy zastępujący gen SMN1. W stanowiskach podkreślono również, iż 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. Zwrócono również uwagę na masę ciała dzieci w momencie podania leku, czy lepszą skuteczność leku podanego w stadium przedobjawowym.

### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w populacji objawowej stosowanie ON-A jest droższe i skuteczniejsze w porównaniach z nusinersenem oraz rysdyplamem. Oszacowany ICUR (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem proponowanego RSS) wyniósł:

- [redacted] w porównaniu z nusinersenem,
- [redacted] w porównaniu z rysdyplamem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w populacji przedobjawowej stosowanie ON-A jest tańsze i skuteczniejsze w porównaniach z nusinersenem oraz rysdyplamem (w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem proponowanego RSS) Onasemnogen abeparwówek dominuje w obu porównaniach.

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 (nusinersen) wynosi:

- [redacted] w populacji objawowej,
- [redacted] w populacji przedobjawowej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy dla perspektywy płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach refundacji. Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii produktem Zolgensma w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wyniesie [redacted]

[redacted] W przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wzrost wydatków wyniesie około 230,5 mln zł w I roku oraz około 222,1 mln zł w II roku.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy dla perspektywy płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się z sumą wydatków płatnika publicznego w ciągu 10 lat refundacji produktu Zolgensma na poziomie [redacted] w przypadku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka. Bez uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka suma wydatków wyniesie około 1 mld 910,4 mln złotych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych (NICE 2023, NICE 2021, HAS 2023, PBAC 2023, PBAC 2021, CDA-AMC 2021, IQWiG/G-BA 2021 Zorginstituutnederland 2021, SMC 2021). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na istotne kryteria kwalifikacji do leczenia ON-A, takie jak wiek czy ilość kopii genu SMN2 oraz

występujący typ mutacji SMA (mutacja bialleliczna genu SMN1) oraz na wyniki badań II fazy dla ON-A.

#### Główne argumenty decyzji

- Dowody wskazujące na skuteczność leku;
- Szybszy i długotrwały czas odpowiedzi klinicznej w porównaniu do komparatorów;
- Międzynarodowe rekomendacje i wytyczne terapii.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.38.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Zolgensma (onasemnogen abeparwovek) w ramach programu lekowego B.102.FM. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.  
Data ukończenia: 25.07.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. 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 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:** Novartis Poland Sp. z o.o.