



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Evrysdi (ryscyplam)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni ryscyplamem
(ICD-10 G12.0, G12.1)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.52.2021

Data ukończenia: 17 grudnia 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Biogen Netherlands B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Biogen Netherlands B.V.) 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Biogen Netherlands B.V.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców Roche Polska Sp. z o.o. oraz Biogen Netherlands B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte Roche Polska Sp. z o.o. oraz Biogen Netherlands B.V..

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o. oraz Biogen Netherlands B.V..

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALC	acetylo-L-karnityna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
BSD-III	skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3 (ang. <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development III Edition</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
CHOP INTEND	skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych (ang. <i>the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>),
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CYP3A4	Cytochrom P450 Rodzina 3 Podrodzina A Członek 4 (ang. <i>Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4</i>)
CZN	cena zbytu netto
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EKG	Elektrokardiografia
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FMO	grupa monooksygenaz flawinowych (ang. <i>flavin monooxygenase</i>)
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss: Startseite
HAS	Haute Autorité de Santé
HFMSE	rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. <i>Expanded Hammersmith Functional Motor Scale</i>)
HINE	skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt (ang. <i>Hammersmith Infant Neurological Examination</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IS	istotność statystyczna
ITC	porównanie pośrednie (ang. <i>indirect treatment comparison</i>)
ITT	populacja zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
LSM	metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares methods</i>)

MAIC	porównanie wyników badań po korekcji o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. <i>matching adjusted indirect comparison</i>)
MATE	substancje wielolekowe i do wytłaczania toksyn (ang. <i>Multidrug and toxin extension</i>)
MCID	minimalna różnica istotna klinicznie (ang. <i>minimal clinical important difference</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MFM32	skala pomiaru funkcji motorycznych (ang. <i>the Motor Function Measurement</i>)
mRNA	matrycowe RNA
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network metaanalysis</i>)
NUS	Nusinersen
OCT-2	transporter kationów organicznych-2 (ang. <i>Organic Cation Transporter</i>)
OLE	Olesoksym
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PAES	badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. <i>post-authorisation efficacy study</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PV	trwała wentylacja (ang. <i>permanent ventilation</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RULM	poprawiony moduł oceny kończyny górnej (ang. <i>revised upper limb module</i>)
RYS	rysydyplam
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMA	rdzeniowy zanik mięśni (ang. <i>spinal muscular atrophy</i>)
SMN (białko)	białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. <i>survival motor neuron</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2021 r., poz. 523z późn. zm.)
TLI	technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
TRH	tyreotropina
UCZ	urzędowa cena zbytu

UE	Unia Europejska
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
VFS	przeżycie bez trwałej wentylacji (<i>ang. ventilation-free survival</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>ang. World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	46
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	47
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	48
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	48
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	48
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	56
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	62
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	62

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	62
4.3.	Komentarz Agencji	63
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	67
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	67
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	78
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	78
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	79
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	80
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	88
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	90
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	92
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	93
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	95
5.4.	Komentarz Agencji	96
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	98
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	98
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	98
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	99
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	105
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	107
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	108
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	110
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	112
6.4.	Komentarz Agencji	115
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	116
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	117
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	118
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	121
11.	Kluczowe informacje i wnioski	122
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	127
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	131
14.	Źródła.....	132
15.	Załączniki.....	135

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.10.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1268.2021.13.PBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Evrysdi (ryscyplam) proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml, 1, butelka, 80 ml, kod EAN: 07613326029896
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysocyplamem (ICD-10 G12.0, G12.1)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-
- 

-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen,
Niemcy

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 39B
02-672 Warszawa
Polska

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Evrysdi

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Evrysdi (rysdyplam) proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml, 1, butelka, 80 ml, kod EAN: 07613326029896		
Kod ATC	Kod ATC: M09AX10 Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w zaburzeniach układu mięśniowo-szkieletowego – rysdyplam		
Substancja czynna	Rysdyplam		
Wnioskowane wskazanie	Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem (ICD-10 G12.0, G12.1)		
Dawkowanie	Leczenie produktem Evrysdi powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w leczeniu SMA. Zalecaną dobową dawkę produktu leczniczego Evrysdi ustala się według wieku i masy ciała pacjentów.		
	Wiek i masa ciała	Zalecana dawka dobowa	
	2 miesiące do < 2 lat	0,20 mg/kg mc.	
	≥ 2 lat (< 20 kg)	0,25 mg/kg mc.	
	≥ 2 lat (≥ 20 kg)	5 mg	
	Nie badano leczenia dawką dobową powyżej 5 mg.		
Droga podania	<p>Doustnie</p> <p>Produkt Evrysdi musi być przygotowany przez fachowy personel medyczny przed wydaniem pacjentowi. Zaleca się, aby osoba z fachowego personelu medycznego omówiła z pacjentem lub opiekunem sposób przygotowania zalecanej dobowej dawki leku, przed jej pierwszym podaniem.</p> <p>Produkt Evrysdi przyjmuje się doustnie, raz na dobę po posiłku, o mniej więcej tej samej porze każdego dnia, stosując dołączoną strzykawkę doustną wielokrotnego użytku.</p> <p>U niemowląt karmionych piersią produkt leczniczy Evrysdi należy podawać po nakarmieniu dziecka. Nie należy mieszać produktu Evrysdi z mlekiem lub mlekiem modyfikowanym. Produkt Evrysdi należy przyjąć bezpośrednio po pobraniu go do strzykawki doustnej. Jeśli produkt nie zostanie przyjęty w ciągu 5 minut, należy usunąć go ze strzykawki doustnej i przygotować nową dawkę. Jeśli produkt Evrysdi rozleje się lub zetknie ze skórą, miejsce kontaktu należy przemyć wodą z mydłem.</p> <p>Pacjent powinien napić się wody po przyjęciu produktu Evrysdi, aby upewnić się, że produkt leczniczy został połknięty w całości. Jeżeli pacjent nie jest w stanie przełykać i ma sondę nosowożołądkową lub gastrostomijną in situ, produkt Evrysdi może być podawany przez sondę. Sondę należy przepłukać wodą po podaniu produktu Evrysdi.</p>		
	Rozmiar strzykawki	Objętość strzykawki	Dokładność podziałki strzykawki
	6 ml	1 ml do 6 ml	0,1 ml
	12 ml	6,2 ml do 6,6 ml	0,2 ml
	W celu obliczenia objętości dawki należy uwzględnić dokładność podziałki strzykawki. Objętość należy zaokrąglić do najbliższej kreski podziałki na wybranej strzykawce doustnej.		
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rysdyplam jest modyfkatorem składania pre-mRNA genu warunkującego przeżycie motoneuronów 2 (SMN2) opracowanym w celu leczenia SMA powodowanego przez mutacje genu SMN1 w chromosomie 5q, które prowadzą do niedoboru białka SMN. Niedobór funkcjonalnego białka SMN jest bezpośrednio powiązany z patofizjologią SMA, która obejmuje postępującą utratę motoneuronów i osłabienie mięśni. Rysdyplam koryguje składanie SMN2, aby przesunąć równowagę z pomijania eksonu 7 w kierunku włączania eksonu 7 do transkryptu mRNA, prowadząc do zwiększonego wytwarzania funkcjonalnego i stabilnego białka SMN. Tym samym rysdyplam leczy SMA poprzez zwiększanie i podtrzymanie stężenie funkcjonalnego białka SMN.		

	W badaniach klinicznych stosowanie rysdyplamu prowadziło do zwiększenia ilości białka SMN we krwi z ponad 2-krotną medianą zmiany od wartości początkowej do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zwiększenie to utrzymywało się przez cały okres leczenia (trwający co najmniej 12 miesięcy) we wszystkich postaciach SMA.
--	---

Źródło: ChPL Evrysdi (data dostępu 22.11.2021 r.)

Skróty: mRNA – matrycowe RNA, SMA – rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy), białko SMN – białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. survival motor neuron)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Evrysdi

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1531/001 Data wydania pierwszego pozwolenia: 26 marca 2021 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Evrysdi jest wskazany do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u pacjentów w wieku 2 miesięcy i starszych, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2.
Status leku sierocego	Tak – od 26 lutego 2019 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta. Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Evrysdi (data dostępu 25.11.2021 r.), APD Wnioskodawcy

Skróty: SMA – rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy), białko SMN – białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. survival motor neuron)

Komentarz analityków Agencji

Zgodnie z ChPL Evrysdi w ramach warunków lub ograniczeń dotyczących bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego wnioskodawca zobowiązany jest do przeprowadzenia badania skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. *post-authorisation efficacy study*, PAES) – długoterminowe prospektywne, obserwacyjne badanie w celu dalszej oceny postępu choroby u pacjentów z SMA (zarówno przedobjawowych, jak i objawowych) posiadających 1 do 4 kopii genu SMN2 leczonych rysdyplamem, w porównaniu z danymi dotyczącymi naturalnej historii u pacjentów nieleczonych (termin: 2030 r.).

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Evrysdi (rysdyplam) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

Ocenie podlegały natomiast inne produkty stosowane w analizowanym wskazaniu: Spinraza (nusinersen) i Zolgensma (onasemnogen abeparowek).

Produkt Spinraza podlegał m.in. ocenom w:

- 2017 r. w ramach wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu w programie lekowym „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”
 - Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 22/2018) – pozytywne warunkowe (warunki: obniżenie ceny zbytu leku, wprowadzenie 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).
 - Rekomendacja Prezesa (21/2018) – pozytywna warunkowa (warunek: pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka poprzez obniżenie ceny zbytu netto produktu leczniczego oraz wprowadzenie dodatkowych mechanizmów: cappingu oraz mechanizmu bazującego na wynikach terapii).

- 2017 r. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD-10: G12.0) – Opinia Rady Przejrzystości (nr 410/2017) była negatywna wskazując, że lek jest nowy i ma status „sierocego”. Ponadto wskazano, że jest tylko kilka badań klinicznych, jednak wszystkie pochodzą z Kliniki Pediatricznej w Orlando, Floryda, Kierowanej przez prof. Richarda Finkela. Z kolei Opinia Agencji (19/2017) była pozytywna.
- 2018 r. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10: G12.0) u pacjentów dorosłych – zarówno Opinia Rady Przejrzystości (197/2018), jak i Opinia Agencji (30/2018) były negatywne. W Opinii Rady Przejrzystości wskazano, że brak jest dowodów naukowych na ratowanie życia i zdrowia a nawet na jakąkolwiek skuteczność u osób dorosłych i bardzo wysokie koszty terapii. Z kolei w opinii Agencji wskazano, że negatywna opinia związana jest 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.

Ponadto program lekowy obejmujący leczenie chorych na SMA lekiem Spinraza po objęciu refundacją podlegał ocenie dwukrotnie:

- W 2018 roku ocenie podlegały m.in. takie zmiany w zapisie programu lekowego jak:
 - zawężenie populacji docelowej do: pacjentów objawowych z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzonego badaniem genetycznym z typem I, II, III, w wieku do 18 r.ż. włącznie w momencie kwalifikacji do leczenia i którzy nie wymagają stałej respiratoterapii (tj. u których wentylacja mechaniczna trwa maksymalnie 16 h/dobę powyżej 21 dni);
 - wprowadzenie zapisu wskazującego, że kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni;
 - wprowadzenie kryterium włączenia, że w przypadku pacjentów z typem I SMA wymagane jest minimalnie 10 punktów w skali CHOP INTEND;
 - modyfikacja zapisu dotyczącego czasu leczenia: leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia;
 - modyfikacja czasu przeprowadzenia oceny skuteczności leczenia: po podaniu 6 dawki, niezależnie od mechanizmu finansowania terapii w jakim to nastąpiło, a następnie przed podaniem każdej kolejnej dawki przeprowadza się ocenę skuteczności leczenia;
 - wprowadzenie zapisu, że: po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych. Leczenie powinno być kontynuowane w ośrodku dla dorosłych tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.

W opinii Rady Przejrzystości (294/2018) wskazano, że zaproponowane w zapisach programu lekowego zmiany skutkują zawężeniem populacji docelowej, natomiast jedyną różnicą pomiędzy programami jest kryterium wieku. Rada w opinii wskazała, że trzeba pamiętać, że lek, jak i leczenie są bardzo drogie. Inwestując w populację do 18 r.ż. nie można zaprzestać leczenia osób wchodzących w wiek produkcyjny, bo tylko wtedy są oni w stanie rekompensować poniesione wydatki przez płatnika publicznego generując PKB. Ponadto Rada wskazała, że zmiany w programie lekowym względem zaproponowanego i ocenianego w ramach AWA OT.4331.12.2017, wydają się być zasadne.

- W 2019 r. ocenie podlegała zmiana polegająca na umożliwieniu podania leku Spinraza dooponowo przez nakłucie podpotyliczne, w przypadku kiedy podanie leku dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego nie jest możliwe. Wówczas zarówno opinia Rady Przejrzystości (351/2019), jak i opinia Agencji (BP.4320.17.2019.TN) były pozytywne.

Ponadto w ramach prac nad wykazem technologii lekowych o wysokim stopniu innowacyjności (TLI) ocenie Agencji podlegał produkt Zolgensma. Ostatecznie lek znalazł się na wykazie TLI MZ w 2021 r.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[REDACTED]
Kryteria kwalifikacji	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]
Dawkowanie	[REDACTED]
Badania przy kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

Monitorowanie leczenia	
Monitorowanie programu	

		Zapis w programie lekowym B.102
		Do leczenia nusinersenem kwalifikowani są przedobjawowi i objawowi pacjenci z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzonego badaniem genetycznym;
		badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby, nerek (białkomocz) i układu krzepnięcia (koagulogram);
		konsultacja anestezjologiczna - u pacjentów, którzy wymagają znieczulenia ogólnego;
		Badanie neurologiczne przed każdym podaniem dawki
		Badanie w skali CHOP-INTEND lub HINE, lub HFMSE (stosownie do wieku i typu SMA) przy dawkach podtrzymujących;

		Zapis w programie lekowym B.102
		Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby, nerek (białkomocz) i układu krzepnięcia (koagulogram), wykonywane przed podaniem kolejnej dawki nusinersenu;
		Morfologia krwi z rozmazem wykonywana przed podaniem kolejnej dawki nusinersenu;
		Po podaniu 6 dawki, niezależnie od mechanizmu finansowania terapii w jakim to nastąpiło, a następnie przed podaniem każdej kolejnej dawki przeprowadza się ocenę skuteczności leczenia.
		<ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowana skolioza uniemożliwiająca podanie dokanałowe leku; • Przeciwwskazania bezwzględne do nakłucia lędźwiowego; • Drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego;

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Evrysdi obejmuje leczenie rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u pacjentów w wieku 2 miesięcy i starszych, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym leku Evrysdi.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Evrysdi będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach nowego programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysydylamem (ICD-10 G12.0, G12.1)”

Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Jako uzasadnienie wnioskodawca zaznaczył, iż lek Evrysdi nie kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej 1185.0, Nusinersen, w której znajduje się lek Spinraza (nusinersen) z uwagi na brak tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń oraz tej samej skuteczności. Ponadto wnioskodawca wskazuje, że lek Evrysdi ma inną drogę podania (doustną) niż pozostałe leki stosowane w leczeniu SMA. Wobec powyższego produkt Evrysdi, jako tworzący nową grupę limitową, będzie wyznaczać podstawę limitu w grupie.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Zaproponowana cena zbytu netto leku Evrysdi wynosi

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) to choroba o podłożu genetycznym, 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 tracą możliwość funkcjonowania, obumierają, co oznacza, że przestają przekazywać impulsy do mięśni. W skutego długotrwałego braku stymulacji mięśnie ulegają zanikowi, czyli atrofii.

Najczęstszy typ SMA związany jest z niedoborem białka SMN (survival of motor neuron), chociaż istnieją też bardzo rzadkie rodzaje rdzeniowego zaniku mięśni o innym podłożu. Białko SMN warunkuje przeżycie neuronów ruchowych – im wyższy poziom białka SMN w organizmie, tym łagodniejsze objawy SMA. Białko to powstaje w procesach wewnątrzkomórkowych i nie może być dostarczone z zewnątrz. Niedobór białka SMN w organizmie jest spowodowany wystąpieniem mutacji na piątym chromosomie w głównym genie odpowiedzialnym za kodowanie białka SMN. Gen ten oznaczany jest symbolem SMN1.

Źródło: AWA Spinraza nr OT.4331.12.2017

Klasyfikacja i obraz kliniczny

Według kodu ICD-10

G12.0 Rdzeniowy zanik mięśni, postać dziecięca, typ I [Werdniga-Hoffmana]

G12.1 Inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego (postępujące porażenie opuszkowe dziecięce [Fazio-Londego], rdzeniowy zanik mięśni: postać dorosłych, postać dziecięca, typ II, dystalny, postać młodzieńcza, typ III [Kugelberga-Welander], postać łopatkowo-strzałkowa)

Według typu:

- Typ I (SMA 1) – objawia się we wczesnym niemowlęctwie, a nawet w okresie prenatalnym i jest postacią najcięższą, a także najczęstszą. Niemal połowa przypadków SMA to typ 1. Osłabienie pojawia się w pierwszych tygodniach lub miesiącach życia, a niemowlę ma trudności z oddychaniem, ssaniem, przelatykaniem i nie jest w stanie utrzymać głowy pionowo, przewracać się na bok ani siedzieć bez oparcia. Pacjent wymaga opieki paliatywnej, wspomaganie oddechu, właściwego postępowania w przypadku zakrzuszeń, sztucznego dożywiania.
- Typ II (SMA 2) – objawia się w późnym niemowlęctwie, albo wczesnym dzieciństwie, najczęściej między 6. a 18. miesiącem życia. Niezależnie od czasu wystąpienia pierwszych objawów, jeżeli dziecko było w stanie samodzielnie (bez oparcia) utrzymać pozycję siedzącą, nawet gdyby później zatraciło tę umiejętność, to jest to SMA 2. W tej postaci choroby osłabieniu i zanikowi ulegają w pierwszej kolejności mięśnie ksbne (bliższe tułowia), a następnie mięśnie odsiebne (znajdujące się dalej od tułowia). Nogi słabną zwykle wcześniej niż ręce, choć także tracą siłę, pozostają sprawne najdłużej, pozwalając wykonywać najbardziej niezbędne czynności. Największe zagrożenie stanowi osłabienie mięśni odpowiedzialnych za oddychanie, dlatego niezbędna jest opieka pulmonologiczna. Konieczne może okazać się czasowe lub stałe wprowadzenie wspomaganie oddechu, najczęściej nieinwazyjnego. Bardzo wczesnie może pojawić się skrzywienie kręgosłupa (najczęściej skolioza). Skolioza może powodować znaczny dyskomfort, utrudniać utrzymanie stabilnej pozycji i przemieszczanie, może też negatywnie wpływać na samoocenę oraz ograniczać i osłabiać funkcje oddechowe.
- Typ III (SMA 3) – objawia się w wieku dziecięcym i młodzieńczym. Pacjent w którymkolwiek momencie był w stanie stać bez podparcia albo według innych lekarzy, zrobić samodzielnie trzy kroki. Osoby w tym stanie są w stanie samodzielnie chodzić do trzeciej lub czwartej dekady życia (typ 3b), czasem jednak utrata zdolności chodzenia następuje jeszcze we wczesnym dzieciństwie (typ 3a). W typie SMA 3 obserwuje się ogromne zróżnicowanie nasilenia objawów.
- Typ IV (SMA 4) – występuje w wieku dorosłym, zwykle w czwartej lub piątej dekadzie życia. W tej postaci przebieg choroby jest najłagodniejszy – zazwyczaj chory doświadcza tylko trudności z chodzeniem.

W niektórych opracowaniach wyróżnia się również typ 0 (prenatalny).

Obok rdzeniowego zaniku mięśni związanego z mutacją genu SMN1 na chromosomie 5 znanych jest kilkadziesiąt schorzeń o podobnych objawach i nazwie, wywołanych przez obumieranie neuronów w rdzeniu kręgowym, ale związanych z mutacjami w innych genach. W poniższej tabeli przedstawiono odsetek chorych z danym typem SMA.

Tabela 6. Odsetek chorych z danym typem SMA, źródło: APD wnioskodawcy

Typ SMA	Przeciętna liczba kopii SMN2	Odsetek chorych
SMA typu 0	1	Rzadko, poniżej 1%
SMA typu 1	1-2	45% - 60%
SMA typu 2	3	20%
SMA typu 3	3-4	30%
SMA typu 4	4 lub więcej	Poniżej 5%

Źródło: AWA Spinraza nr OT.4331.12.2017, APD wnioskodawcy

Skróty: SMA – rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy), białko SMN – białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. survival motor neuron)

Epidemiologia

Częstość występowania choroby w innych częściach świata może być nieco różna niż w Europie. W Stanach Zjednoczonych rdzeniowy zanik mięśni jest rzadszy – nosicielem jest jedna na około 52 osoby, a SMA wystąpi u jednego na 10–12 tys. urodzonych dzieci. Rzadziej niż w Europie SMA występuje też w Azji Południowej i na Dalekim Wschodzie. W niektórych krajach Bliskiego Wschodu nosicielem SMA jest jedna na 20 osób.

Nosicielstwo i częstość występowania SMA na kontynencie europejskim są zbliżone do poziomu w Polsce. W dużej części Europy odsetek nosicieli oscyluje wokół jednej na 35-45 osób. SMA jest prawdopodobnie rzadsze w niektórych rejonach peryferyjnych – Walii, Irlandii, części Bałkanów, państwach bałtyckich, wschodniej części Ukrainy. Szacuje się, że łącznie w Europie żyje ok. 12–15 tysięcy chorych na SMA.

W Polsce nosicielem mutacji predysponującej do wystąpienia SMA jest co 35. Polak czyli około miliona mieszkańców naszego kraju. Rdzeniowy zanik mięśni rozwinię się średnio u jednego na 7000 dzieci urodzonych w Polsce. Rocznie chorobę rozpoznaje się u ok. 50 dzieci – średnio w Polsce rodzi się jedno dziecko z SMA na tydzień. U ok. 35 z nich będzie to postać o ostrym przebiegu, rozpoczynająca się w niemowlęctwie. Na dzień 14 grudnia 2021 roku w Polskim Rejestrze pacjentów z SMA prowadzonym przez Wydział Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego figurowało 841 osób z SMA, z czego 177 pacjentów z SMA 1, 228 pacjentów z SMA 2, 422 pacjentów z SMA 3 oraz 14 pacjentów z SMA 4.

W tym miejscu należy podkreślić, iż w Polsce obecnie wdrażany jest program przesiewowych badań noworodków w kierunku SMA. Program ten wdrażany jest etapami od kwietnia 2021 r. do jesieni 2022 roku, kiedy to wszystkie dzieci rodzące się w Polsce będą standardowo badane w kierunku SMA. Powyższy program prawdopodobnie wpłynie na wzrost wykrywalności SMA w Polsce. W oparciu o dane z badania Vill 2019 przeprowadzonego w Bawarii wprowadzenie badań przesiewowych zwiększyło wykrywalność zachorowań na SMA z 1 na 8413 dzieci w 2017 roku (przed wprowadzeniem badań przesiewowych) do 1 na 7089 dzieci w 2018 roku (po wprowadzeniu badań przesiewowych).

Źródło: AWA Spinraza nr OT.4331.12.2017, fundacja SMA www.fsma.pl, Vill 2019

Rokowanie

Śmiertelność jest zależna od wieku pacjenta, w którym wystąpiły pierwsze objawy. Wysoka śmiertelność jest związana z wczesną postacią choroby. W przypadku SMA typu 1, mediana przeżycia to 7 miesięcy przy śmiertelności wynoszącej 95% do 18 r.ż. Chorzy z SMA typu 2 w większości przypadków dożywają dorosłości. Długość życia osób z łagodną postacią SMA nie odbiega od przeciętnej.

W poniższej tabeli zaprezentowano opis naturalnego przebiegu choroby w zależności od typu SMA.

Tabela 7. Opis naturalnego przebiegu choroby w zależności od typu SMA, źródło: APD wnioskodawcy

Typ SMA	Naturalny przebieg choroby
SMA typu 0	Zgon w ciągu kilku tygodni od urodzenia
SMA typu 1	Długość życia wynosząca <2 lata
SMA typu 2	Długość życia krótsza niż w przypadku zdrowych osób (szacowana jest na 20-40 lat)

Typ SMA	Naturalny przebieg choroby
SMA typu 3	Długość życia taka jak w przypadku zdrowych osób
SMA typu 4	Długość życia taka jak w przypadku zdrowych osób

Źródło: APD Evrysdi, AWA Spinraza nr OT.4331.12.2017

Skróty: SMA – rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy), białko SMN – białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. survival motor neuron)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano dwie opinie eksperckie od prof. dr hab. Marii Mazurkiewicz-Beldzińskiej – Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie neurologii dziecięcej oraz od prof. dr hab. Agnieszki Słowik – Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii, w których oszacowano dane epidemiologiczne. Prof. Słowik i prof. Mazurkiewicz-Beldzińska spójnie wskazały oszacowaną populację pacjentów. Szczegóły obydwu opinii zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Opinia ekspercka w zakresie danych epidemiologicznych

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło
SMA typ I	150-200	25-40	60-70%	Szacunki własne
SMA typ II	650-750	20-35	60-70%	
SMA typ III				
Pacjenci posiadający od jednej do czterech kopii genu SMN2	Wprowadzenie badań przesiewowych w kierunku SMA pozwoli na wykrycie pacjentów z SMA, u których nie będzie można określić fenotypu SMA. Ze względu na dopiero zainicjowany projekt badań przesiewowych liczba chorych przedobjawowych jest marginalna (~10-20 chorych w Polsce)	Wprowadzenie badań przesiewowych w kierunku SMA pozwoli na wykrycie pacjentów z SMA, u których nie będzie można określić fenotypu SMA. Liczbę takich pacjentów szacuje się na 15-20 rocznie.	60-70%	

Skróty: SMA – rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy), białko SMN – białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. survival motor neuron)

Dane z rejestru pacjentów z SMA

Na dzień 14 grudnia 2021 roku w Polskim Rejestrze pacjentów z SMA prowadzonym przez Wydział Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego figurowało 841 osób z SMA, z czego 177 pacjentów z SMA typu 1, 228 pacjentów z SMA typu 2, 422 pacjentów z SMA typu 3 oraz 14 pacjentów z SMA typu 4.

Tabela 9. Dane o liczebności pacjentów w Polsce z SMA na podstawie rejestru pacjentów z SMA

Parametr	SMA typu 1	SMA typu 2	SMA typu 3	SMA typu 4	Razem
Liczebność populacji	177	228	422	14	841

Dane NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: G12.0 (rdzeniowy zanik mięśni, postać dziecięca, typ I) lub G12.1 (inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego), a także liczby pacjentów, u których w jednym roku postawiono diagnozę wg. kodu ICD-10 G12.0, jak i G12.1 na podstawie danych pochodzących z bazy NFZ za lata 2018–2021 (pierwsze półrocze). Ponadto przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.102 „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni ICD-10 G12.0, G12.1” w podziale na kody ICD-10

oraz łącznie. Lek Spinraza jest refundowany od stycznia 2019 r. Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem ICD-10 G12.0 i G12.1 w latach 2019-2021 wahała się między 640, a 1146 pacjentów. Liczba pacjentów uczestniczących w programie lekowym rosła dynamicznie w ciągu 3 lat. Szczegółowe informacje zawiera poniższa tabela.

Tabela 10. Liczebność populacji z rdzeniowym zanikiem mięśni wg danych z bazy NFZ

Rok	2018	2019	2020	2021*
Rozpoznanie ICD-10 G12.0				
Liczba pacjentów ogółem	303	296	267	268
Liczba pacjentów leczonych w PL B.102	0	79	116	148
Odsetek pacjentów leczonych w PL	0%	26,7%	43,4%	55,2%
Rozpoznanie ICD-10 G12.1				
Liczba pacjentów ogółem	287	549	668	663
Liczba pacjentów leczonych w PL B.102	0	202	409	477
Odsetek pacjentów leczonych w PL	0%	36,8%	61,2%	71,9%
Rozpoznanie ICD-10 G12.0 oraz G12.1 – pacjenci, u których postawiono obydwie diagnozy w jednym roku				
Liczba pacjentów ogółem	50	247	211	129
Liczba pacjentów leczonych w PL B.102	0	161	181	102
Odsetek pacjentów leczonych w PL	0%	65,2%	85,7%	79,10%
Łącznie				
Liczba pacjentów ogółem	640	1092	1146	1060
Liczba pacjentów leczonych w PL B.102	0	442	706	727
Odsetek pacjentów leczonych w PL	0%	40,5%	61,6%	68,6%

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, PL – program lekowy

*Dane za okres styczeń-czerwiec 2021

Komentarz Agencji

Z danych NFZ wynika, iż część pacjentów w trakcie jednego roku ma stawiane diagnozy zarówno według kodu ICD-10 G12.0, jak i G12.1. Powyższe może świadczyć o trudnościach diagnostycznych związanych z faktem, iż rozpoznania różnicuje się jedynie pod względem fenotypowym. Część pacjentów może również uzyskiwać różne rozpoznania ze względu na uzyskiwane efekty leczenia. Ponadto warto zwrócić uwagę, iż znacznie większy odsetek pacjentów z rozpoznaniem G12.1 jest leczonych w programie lekowym B.102 w porównaniu z odsetkiem pacjentów z rozpoznaniem G12.0. W latach 2019-2021 odsetek pacjentów z rozpoznaniem G12.0 leczonych w programie lekowym wynosił 26,7%-55,2%, natomiast odsetek pacjentów z rozpoznaniem G12.1 leczonych w ramach programu lekowego wynosił 36,8%-71,9%. Z kolei odsetek pacjentów, u których w jednym roku postawiono rozpoznanie zarówno ICD-10 G12.0, jak G12.1 w latach 2019-2021 leczonych w ramach programu lekowego wahał się od 65,2%, a 85,7%. Dodatkowo zgodnie z otrzymanymi danymi liczba pacjentów, którzy zakończyli udział w programie lekowym z powodów innych niż zgon w latach 2018-2021 łącznie wyniosła 290. Powyższe może być związane z utartą odpowiedzią na leczenie, wystąpieniem powikłań lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia lekiem Spinraza.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 3.12.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia SMA. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN; <https://ptneuro.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej (PTND; <http://www.ptnd.pl/>);

- Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (PTChNM; <http://www.ptchnm.org.pl/>);
- World Federation of Neurology (WFN; <https://www.wfneurology.org/>);
- European Academy of Neurology (EAN; <https://www.ean.org/>);
- European Alliance of Neuromuscular Disorders Associations (EAMDA; <http://www.eamda.eu/>);
- American Academy of Neurology (AAN; <https://www.aan.com/>);
- National Organization for Rare Disorders (NORD; <https://rarediseases.org/>);
- Muscular Dystrophy Association (MDA; <https://www.mda.org/>);
- SMAfoundation.org (<http://www.smafoundation.org/>);
- CureSMA.org (<http://www.curesma.org/>);
- SMAEurope.eu (<http://www.sma-europe.eu/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Wyszukiwano wytyczne kliniczne odnoszące się do zaleceń dotyczących farmakoterapii modyfikującej przebieg choroby. Z uwagi na fakt, iż pierwszy lek modyfikujący przebieg choroby (Spinraza) został dopuszczony do obrotu w 2017 r., w ramach wyszukiwania ograniczono wytyczne kliniczne do dokumentów publikowanych od 2017 r.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden dokument wytycznych klinicznych dotyczący farmakoterapii stosowanej w leczeniu SMA (Finkel 2018 – dokument ten stanowi aktualizację wytycznych z 2007 r. Wang 2007) oraz jeden konsensus ekspertów dotyczący zastępczej terapii genowej w leczeniu SMA (Kirschner 2020).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
<p>Finkel 2018 (międzynarodowe) <i>Konflikt interesów: autorzy wytycznych zgłosili potencjalny konflikt interesów</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i postępowania terapeutycznego u pacjentów z SMA (część II obejmująca zalecenia w zakresie opieki pulmonologicznej i opieki w nagłych przypadkach).</p> <p>W wytycznych nie wymieniono leku Evrysdi.</p> <p>Do niedawna nie wykazywano, aby leczenie farmakologiczne mogło wpływać na przebieg SMA. W przeglądzie Cochrane opublikowanym w 2012 roku opisano sześć randomizowanych, kontrolowanych badań placebo dotyczących leczenia SMA przy użyciu kreatyny, fenyloalaninu, gabapentyny, hormonu uwalniającego tyrootropinę, hydroksymocznika i terapii skojarzonej z walproinianem i acetylo-L-karnityną. Żadne z tych badań nie wykazało statystycznie istotnego wpływu na wyniki uzyskiwane u pacjentów z SMA typu 2 i 3. Inne opcje terapeutyczne obejmują: albuterol, agonistów beta-adrenergicznych, które wykazują obiecującą poprawę funkcjonalną w badaniach otwartych. Pomimo braku dowodów z randomizowanych kontrolowanych badań placebo, niektóre z wyżej wymienionych leków, zwłaszcza albuterol, są często stosowane w niektórych krajach w praktyce klinicznej u siedzących pacjentów i pacjentów ambulatoryjnych.</p> <p>Zalecano stosowanie antybiotyków lub leków/suplementów poprawiających stan kości, takich jak witamina D, wapń i bisfosfoniany, lub leki na refluks żołądkowo-przełykowy, z wyjątkiem witaminy D, która jest rzadko stosowana profilaktycznie, więc stosuje się ją głównie w razie potrzeby/niedoboru.</p> <p>Zdecydowanie zaleca się coroczne szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom. W momencie zakończenia prac nad konsensem żaden z leków biorących udział w badaniu klinicznym nie przeszedł procesu regulacyjnego i nie był dostępny na rynku. Nusinersen (Spinraza), antysensowny oligonukleotyd, który zakończył badania kliniczne III fazy zarówno w przypadku SMA typu 1, jak i typu 2, został niedawno zatwierdzony zarówno przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), jak i EMA do leczenia wszystkich typów SMA i stał się komercyjnie dostępny w kilku krajach.</p> <p>Chociaż wczesne wyniki kliniczne były bardzo korzystne, podanie dooportunowe nusinersenu stwarza wymagania dotyczące infrastruktury instytucjonalnej zapewniającej podawanie leku w odpowiednich warunkach i monitorowanie po zabiegu. Ponadto wysoki koszt leku wpływa na niepewność w zakresie finansowania terapii przez firmy ubezpieczeniowe.</p> <p>Oleesoksym, lek neuroprotektyny, zakończył badanie III fazy u pacjentów z SMA typu 2 i 3, ale nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego. Drugorzędowe punkty końcowe i analiza wrażliwości wskazują, że atolesoksyma może zachować prawidłowe funkcjonowanie u pacjentów z SMA.</p> <p>Źródło finansowania: autorzy wytycznych nie otrzymali żadnego finansowego ani materialnego wsparcia</p>

Skróty: FDA – Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration), SMA – rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy), białko SMN – białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. survival motor neuron)

W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do zastosowania leku Evrysdi, niemniej należy zaznaczyć, iż wytyczne zostały opublikowane w 2018 roku, a lek Evrysdi został dopuszczony do obrotu w 2021 roku. W wytycznych wskazano, że w przeglądzie Cochrane z 2012 r. opisano sześć randomizowanych badań, kontrolowanych placebo dotyczących leczenia SMA przy użyciu kreatyny, fenylomaślanu, gabapentyny, hormonu uwalniającego tyreotropinę, hydroksymocznika i terapii skojarzonej z walproinianem i acetylo-L-karnityną, jednak żadne z tych badań nie wykazało statystycznie istotnego wpływu na wyniki uzyskiwane u pacjentów z SMA typu 2 i 3. Wskazano również, że lek Spinraza został zatwierdzony zarówno przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), jak i Europejską Agencję do leczenia wszystkich typów SMA i stał się komercyjnie dostępny w kilku krajach. Jednakże istnieją ograniczenia zastosowania ww. leku takie jak: spełnienie niezbędnych wymogów przez ośrodki z uwagi na drogę podania leku czy też wysoki koszt leczenia.

Dodatkowo w ramach wyszukiwania odnaleziono konsensus europejskiego środowiska eksperckiego, w którym wskazano, że obecnie dostępne leki, które modyfikują przebieg choroby to lek Spinraza oraz lek Evrysdi. Jako alternatywną ścieżkę leczenia SMA wskazano zastępczą terapię genową lekiem Zolgensma. Szczegółowy opis ww. dokumentu znajduje się w APD wnioskodawcy na str. 38-39.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem otrzymano dwie opinie eksperckie od prof. dr hab. Marii Mazurkiewicz-Beldzińskiej – Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie neurologii dziecięcej i od prof. dr hab. Agnieszki Słowik – Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii, oraz dwie opinie od przedstawicieli organizacji pacjenckich: Kacpra Rucińskiego – Członka Rady Strategicznej Fundacji SMA oraz Katarzyny Kozłowskiej – Przewodniczącej Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej	Prof. dr hab. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne – odsetek pacjentów	<i>Nusinersen (obecnie stosuje go 89% pacjentów, po objęciu refundacją leku Evrysdi, nusinersen będzie stosowało 40% pacjentów)</i>	<i>Nusinersen (obecnie stosuje go ok. 70-75% pacjentów, po objęciu refundacją leku Evrysdi nusinersen będzie stosowało 30-40% pacjentów)</i>
Istotne klinicznie punkty końcowe	<p><u>Istotne klinicznie punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite chorych oraz przeżycie chorych bez konieczności stosowania trwałej wentylacji • Ocena funkcji motorycznych w skalach właściwych ze względu na typ SMA i wiek chorych: • SMA typu 1: BSID-III, HINE-2, CHOP INTEND; • SMA typu 2: RULM, HFMSE, MFM32 <p><u>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku nieleczenia chorych na SMA typu 1 śmiertelność wynosi ok. 30% do 2 r.ż., a u ok. 50% pozostałych chorych konieczne jest zastosowanie trwałej wentylacji. • Skala BSID-III: bez zastosowania leczenia dzieci nigdy nie są w stanie samodzielnie siedzieć. • Skala HINE-2: minimalną różnicę istotną klinicznie w grupie chorych na SMA1 określa się na poziomie 0,4-0,7 pkt. • CHOP-INTEND: jedynie u 7-9% chorych odnotowuje się wynik >40 pkt., dlatego można go przypisać skutecznej terapii, ponieważ jest on niezwykle rzadko obserwowany u chorych nieleczonych. Minimalna klinicznie istotna różnica wynosi 3,4-4,0 pkt. • Skala MFM-32: Minimalna różnica istotna kliniczna w grupie chorych z wrodzoną dystrofią mięśniową określa się na poziomie 2,5 pkt. • Skala HFMSE: Poprawa wyniku w skali HFMSE o >2 pkt. Jest mało prawdopodobna u nieleczonych chorych na SMA2 lub 3. Chorzy na SMA oraz ich opiekunowie za klinicznie istotną uznają zmianę już o 1 pkt. • Skala RULM: za klinicznie istotną uznaje się poprawę wyniku co najmniej 2 punkty. 	
Czy określenie „pacjenci posiadający od jednej do czterech kopii genu SMN2” odnosi się do populacji pacjentów przedobjawowych?	Określenie (...) odnosi się w większości do chorych z SMA, u których nie można jeszcze postawić fenotypowej diagnozy SMA typ 1, 2, lub 3. Może również dotyczyć chorych, u których objawy jeszcze nie występują – ale ta liczba jest trudna do oszacowania. Wg opublikowanych danych z polskiego rejestru obejmującego Lusakowska i inni (...), wśród pacjentów z 3 kopiami genu SMN2, szansa na rozwinięcie SMA typ 4 to 4%.	Określenie (...) odnosi się do większości chorych z diagnozą SMA, u których nie można jeszcze postawić fenotypowej diagnozy SMA typ 1, 2 lub 3. Może również dotyczyć chorych, u których objawy jeszcze nie występują – ale ta liczba jest trudna do oszacowania. Wg opublikowanych danych z polskiego rejestru obejmującego 672 pacjentów z 4 kopiami genu SMN2, szansa na rozwinięcie SMA typ 4 to tylko 3% (Lusakowska i in. 2021)

Ekspert	Prof. dr hab. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej	Prof. dr hab. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii
Czy obecność powyższych kopii genów pozwala na jednoznaczne stwierdzenie, iż u pacjentów wystąpią objawy?	<i>W przeważającej większości przypadków tak.</i>	
Ryzyko rozpoczęcia terapii u pacjentów w przyszłości bezobjawowych	<i>Praktycznie nie istnieje takie ryzyko. Brak objawów będzie dotyczył raczej chorych z liczbą kopii genu SMN2 powyżej 4.</i>	
Czy stwierdzanie istnienia jednej do czterech kopii genu SMN2 może świadczyć o rozpoznaniu SMA typu 4?	<i>Nie</i>	<i>W przeważającej większości przypadków nie. Kwestia dotyczy pojedynczych przypadków</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p><i>Program lekowy, w ramach którego finansowany jest nusinersen determinuje zastosowanie tego leku u niemal wszystkich chorych, pod warunkiem braku przeciwwskazań.</i></p> <p><i>Problemy ze stosowaniem tego leku wynikają bezpośrednio z jego drogi podania – nakłucia lędźwiowego, które wiąże się z koniecznością każdorazowego zgłoszenia się chorego do ośrodka koordynującego, bólem, zastosowaniem procedury znieczulenia miejscowego lub ogólnego oraz ryzykiem wynikającym z wielokrotnych nakłuć. Co więcej, u części chorych niezbędne jest podanie leku pod kontrolą RTG/TK, co oznacza zwiększone narażenie na naświetlanie oraz konieczność zaangażowania dodatkowego personelu/ transportu/ oraz wydłużenia czasu hospitalizacji w ramach ośrodka.</i></p> <p><i>Obecnie w przypadku przeciwwskazań do zastosowania nusinersenu (m.in. zaawansowana skolioza, drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego czy zrosty międzykręgowe) nie jest możliwe zastosowanie innej refundowanej terapii przyczynowej, co stanowi znaczne zagrożenie dla zdrowia i życia tych chorych.</i></p>	
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Zwiększenie dostępu do leczenia poprzez objęcie refundacją kolejnych opcji terapeutycznych. Stan wiedzy na temat przebiegu naturalnego tej jednostki chorobowej oraz pojawienie się nowych opcji terapeutycznych daje ogromny potencjał do zastosowania skutecznego leczenia. Należy podkreślić, iż w okresie pandemii COVID-19 szczególnie ważne jest objęcie refundacją rysdyplamu jako leku, który nie wymaga każdorazowych wizyt w ośrodkach koordynujących. Przełoży się to z pewnością na poprawę bezpieczeństwa terapii, jak również wyższą jakość życia zarówno samych chorych, jak i ich rodzin. Dodatkowo refundacja rysdyplamu spowoduje mniejsze obciążenie personelu medycznego i koszty ośrodka leczącego.</i>	<i>Niewątpliwie pierwszym krokiem do poprawy sytuacji pacjentów chorych na SMA jest zwiększenie dostępu do leczenia poprzez objęcie refundacją kolejnych opcji terapeutycznych. Stan wiedzy na temat przebiegu naturalnego tej jednostki chorobowej oraz pojawienie się nowych opcji terapeutycznych daje ogromny potencjał do zastosowania skutecznego leczenia. Należy podkreślić, iż w okresie pandemii COVID-19 szczególnie ważne jest objęcie refundacją rysdyplamu jako leku, który nie wymaga każdorazowych wizyt w ośrodkach koordynujących. Przełoży się to z pewnością na poprawę bezpieczeństwa terapii jak również wyższą jakość życia zarówno samych chorych, jak i rodzin oraz mniejsze obciążenie personelu.</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Nie dostrzegam takich problemów, zwłaszcza w porównaniu do nusinersenu.</i>	
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Nie dostrzegam takich zagrożeń.</i>	

Ekspert	Prof. dr hab. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej	Prof. dr hab. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>najbardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	<i>Wszyscy chorzy na SMA skorzystają z zastosowania rysdyplamu. Dodatkowo korzyść z objęcia refundacją rysdyplamu będzie stanowiło zapewnienie leczenia wszystkim tym chorym, u których ze względu na zaawansowaną skoliozę i inne przeciwwskazania nie jest możliwe podanie nusinersenu.</i>	
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	<i>Pacjenci do 2 miesiąca życia</i>	<i>Nie ma takich subpopulacji</i>
Inne uwagi	<i>Rysdyplam z pewnością stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną chorych. Jest to opcja terapeutyczna o udowodnionej skuteczności klinicznej i dobrym profilu bezpieczeństwa. Niewątpliwie dodatkowymi atutami ocenionej interwencji jest nieinwazyjna, doustna droga podania, dzięki której możliwe jest wyeliminowanie problemów klinicznych i ryzyka zdrowotnych związanych z nakłuciem lędźwiowym, jak również zabezpieczenie kliniczne tej grupy chorych, u których podanie lędźwiowe nusinersenu nie jest możliwe.</i> <i>Dodatkowo prof. Słowik wskazała, że należy podkreślić, że w obliczu pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej objęcia finansowaniem produktu Zolgensma, oczekiwanie środowiska ekspertów, również samych chorych i ich rodzin na objęcie refundacją rysdyplamu jest tym większe.</i>	

Skróty: BSD-III – skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3 (ang. Bayley Scales of Infant and Toddler Development III Edition), CHOP INTEND – skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych (ang. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), HINE – skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt (ang. Hammersmith Infant Neurological Examination), HFMSE – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (Expanded Hammersmith Functional Motor Scale), MFM32 – skala pomiaru funkcji motorycznych (ang. the Motor Function Measurement), RULM – poprawiony moduł oceny kończyny górnej (ang. revised upper limb module), SMA – rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy), białko SMN – białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. survival motor neuron)

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii przedstawicieli pacjentów

Ekspert	Kacper Ruciński Członek Rady Strategicznej, Fundacja SMA	Katarzyna Kozłowska Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p><i>Obecnie w Polsce dostępna jest jedna opcja terapeutyczna objęta refundacją – nusinersen (Spinraza). Lek podawany jest dooponowo w warunkach szpitalnych, w dawkowaniu: 4 dawki w trakcie pierwszych dwóch miesięcy leczenia, następnie jedna dawka co cztery miesiące. Z założenia leczenie nusinersenem trwa bezterminowo (do końca życia).</i></p> <p><i>Problemy:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>W wyniku osłabienia mięśni grzbietu, u większości pacjentów z SMA rozwija się skolioza o podłożu nerwowo-mięśniowym, która ostatecznie wymaga leczenia chirurgicznego (zabieg trwałego zespolenia kręgosłupa). Fakt przyjmowania nusinersenu przeważnie nie zapobiega powstaniu skoliozy u pacjentów, którzy leczenie rozpoczęli po wystąpieniu objawów choroby. Skolioza następnie powoduje:</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>trudności z dokanałowym podaniem nusinersenu z powodu niemożności prawidłowego wkłucia pomiędzy kręgi lędźwiowe</i> <i>trudności w skutecznym, sprawnym i bezbolesnym przeprowadzeniu punkcji lędźwiowej z powodu braku dostępu do metod obrazowych (typu tomograf, USG) w placówce prowadzącej leczenie oraz niestosowania środków znieczulających</i> 	<p><i>Aktualnie w Polsce jedynym refundowanym lekiem na leczenie SMA we wszystkich typach rdzeniowego zaniku mięśni bez względu na wiek pacjenta jest Nusinersen (Spinraza). Lek podawany jest w Polsce od początku 2019 roku, (...) wzmacnia gen SMN2 i powoduje większą produkcję białka.</i></p> <p><i>W tej chwili w całej Polsce leczeniem jest objętych około 680-700 pacjentów z SMA ze stadium SMA 1, SMA 2 i SMA 3 dzieci, młodzieży i dorosłych. Jest to lek podawany dokanałowo przez punkcję lędźwiową poprzez wkłucie lędźwiowe. U pacjentów z zaawansowanym stadium choroby może dochodzić do problemów z podaniem leku bez dokonywania kontroli samego podania leku pod tomografem. Pacjentom, którzy mają duże skrzywienie kręgosłupa skoliozę połączoną często z lordozą i ze specyficzną rotacją kręgosłupa jest bardzo trudno podać lek. Pacjenci starsi z SMA, którzy mają powyżej 30-40 lat muszą przyjeżdżać na podanie leku z opiekunami, rodzicami, którzy ze względu na swój wiek mogą mieć problemy z przywiezieniem pacjenta na podanie leku 3 razy w roku. Lek nusinersen (Spinraza) jest podawany raz na 4 miesiące i wymaga pobytu w szpitalu minimum dwa dni. W czasach pandemii Covid kiedy są ograniczenia w dostępie do łóżek na oddziałach neurologii dziecięcej i neurologii dorosłych na pewno rodzi to duże problemy natury logistycznej. Warto podkreślić,</i></p>

Ekspert	Kacper Ruciński Członek Rady Strategicznej, Fundacja SMA	Katarzyna Kozłowska Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych
	<ul style="list-style-type: none"> • przypadki porażenia nerwów ośrodkowych przy podaniu dokanałowym, szczególnie u osób dorosłych, u których podanie wymaga precyzji i użycia metod obrazowych 2. Regularne wielokrotne wkłucia w ten sam punkt kręgosłupa (w czasie jednego zabiegu nieraz dokonywanych jest kilkanaście wkłuc, zanim się uda) prowadzą do twardnienia i bliznowacenia tkanki okalającej kręgosłup, co u części pacjentów sprawia, że po kilku latach dalsze podawanie nusinersenu staje się niemożliwe. 3. Częstość powikłaniem punkcji lędźwiowej okazuje się zespół popunkcyjny, który zgłasza przynajmniej raz ok. 50% pacjentów. Wiąże się on z przewlekłym bólem i zawrotami głowy i utrudnia normalne funkcjonowanie przez kilka-kilkanaście dni po zabiegu. 4. Nierzadkie przypadki braku empatii ze strony personelu i brutalność zabiegu punkcji lędźwiowej skutkują głębokimi urazami psychicznymi, zwłaszcza u dzieci. U osób dorosłych obserwujemy lęk przed zabiegiem związany z drogą podania, ryzykiem bólu oraz niepewnością co do ostatecznego powodzenia zabiegu. 5. Większość szpitali w Polsce nie podaje nusinersenu w trybie ambulatoryjnym. Tymczasem każdorazowa hospitalizacja przez 2–3 dni jest dla niepełnosprawnych pacjentów ciężka fizycznie i organizacyjnie, a ponadto naraża ich na niebezpieczne w SMA infekcje szpitalne. 6. Aspekty społeczne: 6–12 dni w roku spędzonych w szpitalu na podaniu leku wymagają przerwy w pracy całej rodziny, urlopu (często bezpłatnego), przerwy w nauce innych dzieci, przerwania rehabilitacji. Dodatkowe wyzwania leczenie nusinersenem stawia przed osobami i rodzinami wykluczonymi komunikacyjnie. 7. Podanie nusinersenu pochłania znaczne zasoby szpitala, co w niektórych województwach od lat uniemożliwia wdrożenie leczenia u wszystkich oczekujących pacjentów. 	<p>że pandemia COVID trwa już rok i osiem miesięcy i przez ten czas każdy pacjent cierpiący na SMA włączony do programu lekowego nusinersen (Spinraza) miał kilka podań leku.</p> <p>Przy podawaniu leku Evrysdi (rysdyplam) w formie zawiesiny nie ma konieczności pobytu w szpitalu przez okres dwóch dni. Wymagane są tylko krótkie kilkugodzinne pobytu w ciągu jednego dnia pozwalające na dokonanie badań siły mięśniowej i wykonanie testów w skalach HFMSE, RULM. Pacjenci z SMA często mają też różne długotrwałe infekcje oddechowe i może mieć to wpływ na utrudnienie planowania ich dwudniowych wizyt w szpitalu. Często małe dzieci i pacjenci dorośli w stadium choroby SMA 1 i SMA 2 i SMA 3 wymagają stałej pomocy opiekuna również w czasie pobytów szpitalnych co też jest dużym wyzwaniem dla oddziałów szpitalnych.</p> <p>U małych dzieci do problemów z podaniem leku nusinersen (Spinraza) można zaliczać wielokrotne próby wkłucia się – podanie leku jest przez to utrudnione co związane jest z dużym stresem u tej grupy pacjentów.</p>
<p>Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</p>	<p>Rdzeniowy zanik mięśni różnie przebiega u poszczególnych chorych. Na spektrum objawów wpływa wiele czynników, m.in. wiek w momencie pojawienia się choroby, liczba kopii genu SMN2, szybkość wdrożenia leczenia, jakość otrzymywanej opieki wielospecjalistycznej, dostępność fizjoterapii. Pacjenci różnią się znacznie np. pod względem umiejętności przelknięcia albo uwarunkowań ortopedycznych. Właśnie dlatego tak ważny jest dostęp do jak najszerszego wachlarza terapii, aby lekarz mógł dobrać najbardziej odpowiednią dla danego pacjenta.</p> <p>W systemie ochrony zdrowia aktualnie brakuje wielospecjalistycznej opieki koordynowanej dla chorych na SMA, tak aby zmniejszyć występowanie ciężkich powikłań SMA związanych z brakiem monitorowania przez kogoś ze specjalistów. (...).</p> <p>Ponadto sytuację pacjentów z SMA poprawiłoby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stworzenie odpowiedniej liczby ośrodków referencyjnych dedykowanych chorobom nerwowo-mięśniowym i zapewniających koordynowaną opiekę wielospecjalistyczną 	<p>Od stycznia 2021 roku w Polsce są refundowane badania przesiewowe w kierunku SMA. Na pewno ułatwiło szybką diagnozę pacjentów z SMA i umożliwi im dostęp do refundowanych terapii i leków na SMA. Warto podkreślić łatwość podawania małym dzieciom leku doustnego podawanego w formie zawiesiny powstałej z proszku do rozpuszczenia i sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml/ 1 but. 80 ml. Szczególnie może być to zasadne u małych dzieci, które z różnych przyczyn nie mogą mieć podawanej Spinrazy (Nusinersen).</p> <p>Jak najszybciej należy wprowadzić refundację leku doustnego jakim jest Evrysdi (rysdyplam). Powinno się też zwiększyć ilość ośrodków medycznych ułatwiających przez to dostęp pacjentów do neurologów dziecięcych i neurologów dla dorosłych, jak i do lekarzy prowadzących. Jak najszybciej włączyć chorych na SMA do refundowanych programów lekowych i umożliwić im jak najszybsze leczenie. Warto poprawić opiekę koordynowaną pozwalającą na leczenie chorych pacjentów na SMA 1, SMA 2 i SMA 3 zarówno farmakologicznie jak i umożliwić im szybszy dostęp do fizjoterapii ruchowej, oddechowej, ortopedycznej, dietetycznej i psychologicznej. Należałoby też zwiększyć świadomość lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej w zakresie SMA i standardów zalecanej opieki</p>

Ekspert	Kacper Ruciński Członek Rady Strategicznej, Fundacja SMA	Katarzyna Kozłowska Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych
	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie czasu niezbędnego na wizyty szpitalne i skrócenie czasu hospitalizacji (ryzyko zakażeń szpitalnych) • Włączenie placówek podstawowej opieki zdrowotnej do modelu opieki koordynowanej • Zwiększenie liczby technologii lekowych dostępnych w refundacji w Polsce • Poprawa standardu opieki medycznej, w tym zwłaszcza poprawa jakości opieki oddechowej na oddziałach intensywnej terapii (m.in. szeroka rezygnacja z wentylacji inwazyjnej na korzyść wentylacji nieinwazyjnej) • Poprawa dostępności: <ul style="list-style-type: none"> ○ opieki ortopedycznej wyspecjalizowanej w skoliozach o podłożu nerwowo-mięśniowym (obecnie jeden szpital w kraju) ○ opieki gastroenterologicznej i żywieniowej (niespójna i trudno dostępna) ○ fizjoterapii (niewystarczająco refundowana) oraz fizjoterapii oddechowej (nierefundowana, trudno dostępna) ○ sprzętu medycznego (asystory kaszlu), zaopatrzenia ortopedycznego (ortezy, gorsety), sprzętu rehabilitacyjnego (wózki elektryczne, chodziki, pionizatory) oraz sprzętu niezbędnego w opiece nad osobą z niepełnosprawnością (podnośniki sufitowe, schodolazy, kozetki elektryczne itp.) – niewystarczająco refundowane, brak specjalistycznego poradnictwa ○ pojazdów dostosowanych do przewożenia osób poruszających się na wózkach. 	<p>na pacjentami SMA 1, SMA 2 i SMA 3. Program badań przesiewowych powinien być dostępny w całej Polsce.</p>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<ol style="list-style-type: none"> 1. Warunki przechowywania rysdyplamu. Lek musi być przechowywany w lodówce w odpowiedniej temperaturze, co jest uciążliwe szczególnie w przypadku przemieszczania się, podróżowania itp. Niektórzy dorośli pacjenci prowadzący mobilny tryb życia twierdzą, że łatwiej jest im przyjmować nusinersen raz na cztery miesiące, niż rysdyplam codziennie (choć bynajmniej nie są to głosy dominujące). 2. Ciąża. W przeciwieństwie do nusinersenu, rysdyplam nie może być przyjmowany przez kobiety w ciąży. 3. Płodność. U części mężczyzn z SMA niepokój budzi fakt obserwowanego w badaniach na zwierzętach odwracalnego wpływu rysdyplamu na płodność. 4. Stosowanie się do zaleceń. Zagraniczne obserwacje wskazują, że młodzi dorośli czasem lekceważą konieczność codziennego przyjmowania rysdyplamu. 	<p>Nie widzę żadnych problemów związanych ze stosowaniem Evrysdi (rysdyplam). Wszelkie dostępne badania wskazują na dużą skuteczność leku i jego wysokie bezpieczeństwo, bo nie stwierdzono do tej pory wystąpienia skutków ubocznych na dużej populacji pacjentów ponad 3000 osób biorących udział w realizowanych do tej pory próbach klinicznych takich jak: FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH. Lek ma dobrze udowodnioną i odpowiednio udokumentowaną skuteczność oraz bardzo korzystny profil bezpieczeństwa.</p>
Najbardziej dotkliwe objawy z punktu widzenia chorego	<p>Na wstępie należy podkreślić, że SMA przejawia się jako continuum objawów klinicznych bez wyraźnego podziału na typy. (...)</p> <p>Powstanie i upowszechnienie leków przyczynowych całkowicie zmieniło przebieg choroby. Tradycyjny, sztywny podział na typy ma obecnie znaczenie wyłącznie historyczne i zdaniem większości ekspertów nie powinien być stosowany ani do przewidywania trajektorii choroby, ani tym bardziej do ustalania prawa do leczenia.</p>	<p>SMA jest to bardzo ciężka w przebiegu choroba uwarunkowana genetycznie. Ze względu na czas występowania objawów choroby dzieli się na trzy główne typy czyli SMA 1, SMA 2 i SMA 3. Objawy kliniczne SMA to przede wszystkim osłabienie siły mięśniowej, ogólna wiotkość.</p> <p>U chorych pacjentów z SMA 1 do charakterystycznych objawów, które pojawiają się od urodzenia najpóźniej do 6 miesiąca życia należą głównie takie objawy jak: osłabienie i brak napięcia mięśniowego, wiotkość, występowanie niewydolności</p>

Ekspert	Kacper Ruciński Członek Rady Strategicznej, Fundacja SMA	Katarzyna Kozłowska Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych
	<p>Obecnie najczęściej stosowany jest podział na pacjentów niesiedzących (non-sitters), siedzących samodzielnie (sitters) oraz będących w stanie samodzielnie chodzić (walkers), z założeniem możliwości płynnego przechodzenia pacjentów między tymi kategoriami w zależności od stanu wyjściowego, zastosowanej farmakoterapii i odpowiedzi na nią, wieku, jakości fizjoterapii oraz innych czynników. Pacjenci rozpoczynający leczenie na etapie przedobjawowym nie doświadczają objawów SMA i nie są klasyfikowani na typy.</p> <p>U pacjentów rozpoczynających leczenie po wystąpieniu objawów SMA, ich natężenie różni się indywidualnie i zależy głównie od stopnia utraty funkcji mięśniowej przed wdrożeniem leczenia. U silniejszych pacjentów pod wpływem leczenia następuje szybka poprawa funkcji mięśniowej, podczas gdy u pacjentów z zaawansowaną chorobą prawidłową i oczekiwaną odpowiedzią jest stabilizacja stanu klinicznego.</p> <p>Poniższa lista zawiera wykaz najczęstszych objawów zaawansowanego SMA, leczonego po długim okresie objawowym, gdyż te formy w Polsce nadal występują najczęściej.</p> <p><u>SMA typu 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • problemy z prawidłowym torem oddychania, w cięższych przypadkach prowadzące do zabiegu tracheotomii i wentylacji mechanicznej • problemy związane z przełykaniem, zalewanie wydzieliną, zagrażające zachyłkowym zapaleniem płuc i innymi infekcjami oddechowymi, a nawet zadławieniem • przykurcze mięśniowe, wymagające stosowania ortez i zabiegów chirurgicznych • problemy z komunikacją, wynikające z nieprawidłowości aparatu mowy i złego toru oddychania • wiotkość ciała, wymagająca pomocy osób innych we wszystkich czynnościach <p><u>SMA typu 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • osłabiona siła mięśniowa, ograniczająca chorego do trybu leżącego lub siedzącego, co z kolei stanowi przyczynę problemów z postawą ciała, deformacją kręgosłupa i innych elementów układu kostnego. • przykurcze mięśniowe, wąski zakres ruchów rąk, bezwład nóg, czasem nietrzymanie głowy. • deformacja kręgosłupa – zaawansowana skolioza rzutuje na ułożenie narządów wewnętrznych (naciski, przesunięcia), z czego wynikają problemy z jedzeniem, oddychaniem i problemami w funkcjonowaniu fizjologicznym • znacząca zależność od osób trzecich • zaawansowane SMA typu 2 często nie różni się od SMA typu 1. <p><u>SMA typu 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • narastające z wiekiem problemy w poruszaniu się, nieprawidłowe wzorce chodu, 	<p>oddechowej. Niemowlęta z SMA 1 nie osiągają nigdy zdolności samodzielnego siedzenia tracą szybko siłę mięśniową i w wyniku obumierania motoneuronów tracą w szybkim tempie możliwość samodzielnego oddychania, przełykania, ssania i mają problemy z odkształcaniem. Jeśli pacjenci z SMA 1 nie są szybko objęci leczeniem farmakologicznym dochodzi do częstych infekcji oddechowych, które prowadzą do wczesnego wprowadzenia inwazyjnego wspomaganie oddychania. Brak wprowadzenia inwazyjnego wspomaganie oddychania prowadzi często do śmierci pacjentów z SMA przed upływem pierwszego lub maksymalnie drugiego roku życia. (...)</p> <p>W SMA2I objawy choroby pojawiają się między 7. i 8. miesiącem życia. Dzieci cierpiące na SMA 2 osiągają zdolność samodzielnego siadania, ale nigdy nie wstają samodzielnie, mają obniżone napięcie mięśniowe i szybko pojawiają się przykurcze w stawach i postępująca skolioza. Postępujący zanik mięśni i zwiększające się osłabienie siły mięśniowej ma wpływ na problemy związane z wykonywaniem samodzielnie większości czynności dnia codziennego. Chorzy z SMA 2 wymagają stałej pomocy rodziców w domu i asystentów w szkole.</p> <p>W SMA 3 pierwsze objawy choroby pojawiają się u pacjentów starszych niż 18 miesięcy. Często są wyodrębniane dwa rodzaje SMA 3 czyli SMA 3 a i SMA 3 b, Podział ten jest ściśle związany z czasem wystąpienia pierwszych objawów choroby.</p> <p>Pacjenci z SMA 3, u których objawy pojawiły się wcześniej mogą samodzielnie chodzić średnio do 7.—10. roku życia a potem muszą korzystać z wózka manualnego a potem elektrycznego. Pacjenci, u których objawy choroby pojawiają się później mogą poruszać się samodzielnie dłużej i zwykle zmuszeni są do korzystania z wózka manualnego około 16.-18. roku życia. Pacjenci z SMA 3 mają problemy z wchodzeniem po schodach z podnoszeniem się z pozycji siedzącej. Najłabszymi mięśniami są odwodziciele i zginacze uda. Wraz z postępowaniem choroby dochodzi też do osłabienia mięśni obręczy barkowej. Chorzy na SMA 3 często się bardzo szybko męczą przy wykonywaniu prostych czynności. Należy podkreślić, że przebieg choroby SMA we wszystkich typach ma charakter progresywny i charakteryzuje się bardzo ciężkim przebiegiem. Przy stopniowym zanikaniu mięśni ruchowych i oddechowych pacjent pozostaje cały czas sprawny intelektualnie co wpływa istotnie na odbiór choroby przez samego chorego. Drastycznie ciężki i progresywny postęp choroby nieleczonych pacjentów z SMA jest niezwykle przynębiający dla samych chorych i ich rodzin.</p>

Ekspert	Kacper Ruciński Członek Rady Strategicznej, Fundacja SMA	Katarzyna Kozłowska Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych
	<ul style="list-style-type: none"> • deformacje kręgosłupa i innych układów kostnych, np. bioder, • problemy z funkcjonowaniem samodzielnie, • objawy SMA typu 3 po utracie zdolności chodzenia przez pacjenta nie różnią się niczym od objawów SMA typu 2. 	
Objawy występujące u pacjentów nieleczonych z SMA typu 3	<p>W naszym kraju nadal występuje grupa osób – pełnoletnich chorych – która nie została objęta leczeniem. Wynika to z wielu czynników, takich jak na przykład: brak możliwości podania refundowanej terapii z racji na stan zdrowia, długa lista oczekujących do ośrodka podającego lek w trudnych przypadkach czy brak ośrodka prowadzącego leczenie w okolicy miejsca zamieszkania. W tej grupie są osoby dorosłe z określonym przy diagnozie typem SMA 3. Brak podania leku skutkuje u nich pogarszającym się stanem zdrowia, osłabiającą się siłą mięśniową całego ciała, jakość życia spada i osoby te z czasem wymagają większego wsparcia ze strony innych osób.</p> <p>Znamy dorosłe osoby z SMA typu 3, które nie zdecydowały się rozpocząć leczenia nusinersenem, obawiając się zabiegu punkcji lędźwiowej. Większość z nich, jeśli nie wszystkie, czekają na możliwość rozpoczęcia leczenia rysdyplamem.</p>	<p>Tak znam przypadki pacjentów z SMA 3, którzy nie mają podawanej Spinrazy i nie są włączeni w program lekowy. Spinraza (nusinersen). Nie są objęci leczeniem z powodu wielu różnorodnych przyczyn. Choroba SMA nawet u osób w tym samym stadium SMA 3 często różni się istotnie w samym przebiegu choroby. Osoby cierpiące na SMA są sprawne intelektualnie o bardzo wysokim poziomie inteligencji nie mające żadnych problemów z edukacją na żadnym poziomie i fakt niemożności leczenia jest dla nich niezwykle ciężki tragiczny dla nich i ich rodzin. Osoby, które nie mogą być objęte leczeniem Spinrazą (nusinersen) rozpaczliwie czekają na pierwszy lek podawany w formie doustnej, który będzie dostępny dla wszystkich pacjentów, którzy do tej pory nie są leczeni. W naturalnym przebiegu choroby niezależnie od typu SMA pojawia się skolioza i postępująca lordoza, która nawet u pacjentów z SMA 3 może uniemożliwić podanie dołędźwiowe leku Spinraza (nusinersen), objawy u pacjentów z SMA 3 są charakterystyczne dla choroby SMA czyli postępujące osłabienie siły mięśniowej prowadzące wcześniej czy później do unieruchomienia pacjenta z SMA 3 na wózku elektrycznym i zwiększająca się zależność od pomocy członków rodziny w wielu czynnościach dnia codziennego np. ubierania się, przekręcania się w nocy korzystania z toalety, samodzielne wyjście z domu.</p>
Odsetek pacjentów bezobjawowych z SMA, którzy nie wymagają leczenia	<p>W zasadzie nie istnieje grupa pacjentów z genetycznie potwierdzonym rdzeniowym zanikiem mięśni, która nie wymagałaby leczenia. Dyskusja dotyczy określenia momentu, w którym należy rozpocząć leczenie u pacjentów, których genotyp wskazuje na prawdopodobieństwo późniejszego pojawienia się objawów (tj. którzy mają 4 lub więcej kopii genu SMN2).</p> <p>W krajach, w których systemowo prowadzi się diagnostykę przedobjawową SMA (badania przesiewowe noworodków), konsensus medyczny zaleca bezzwłoczne rozpoczęcie leczenia bez względu na genotyp. Również Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych uznało, że etycznie jest leczyć każde dziecko, u którego zdiagnozowano rdzeniowy zanik mięśni.</p> <p>Zagraniczna literatura naukowa opisuje przypadki pacjentów z genetycznie potwierdzonym SMA i pięcioma lub więcej kopiami genu SMN2, u których objawy choroby się nigdy nie rozwijają. W Polsce nie znamy takiego przypadku.</p> <p>Obecnie w Polsce SMA diagnozuje się u około 50 dzieci rocznie. Dzieci diagnozowane przedobjawowo, np. dzięki programowi badań przesiewowych u noworodków, standardowo rozpoczynają leczenie w ciągu kilkunastu dni po potwierdzeniu diagnozy, i jest to dobre z punktu widzenia pacjenta.</p>	<p>Odsetek pacjentów bezobjawowych którzy nie wymagają leczenia jest bliski 0% . Nie znam chorych na SMA, którzy nie mają objawów choroby i nie wymagają leczenia.</p>
Aspekty choroby odnośnie których pacjenci oczekują	<p>Oczekiwania pacjentów w odniesieniu do rysdyplamu w głównej mierze dotyczą obszarów:</p>	<p>U chorych pacjentów na SMA we wszystkich stadiach choroby po zastosowaniu nowej technologii leczenia pacjenci oczekują zatrzymania postępu choroby i szansy na odzyskanie wielu utracanych wcześniej funkcji. Należy podkreślić</p>

Ekspert	Kacper Ruciński Członek Rady Strategicznej, Fundacja SMA	Katarzyna Kozłowska Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych
poprawy po zastosowaniu nowej technologii	<ul style="list-style-type: none"> • poprawy funkcji motorycznych • poprawy w układzie oddechowym • poprawy w przyjmowaniu pokarmów i płynów (funkcja przełykania) • wzmocnienia siły głosu. 	<p>progresywny charakter choroby SMA. Pacjenci z SMA, którzy nie są objęci leczeniem nigdy nie mogą wrócić do utraconych funkcji sprawności motorycznej. Każda możliwość poprawy w funkcjonowaniu pacjentów z SMA jest niezwykle ważna i istotnie wpływa na polepszenie jakości życia pacjenta i jego rodziny.</p> <p>Zwiększenie siły mięśniowej, zwiększenie wydolności oddechowej, poprawę zdolności połykania, możliwość samodzielnego oddychania przez krótki czas przy odłączeniu respiratora, zwiększenie zdolności odkrztuszania w SMA 1.</p> <p>Zwiększenie siły mięśniowej, zwiększenie ogólnej wytrzymałości na infekcje, poprawę sprawności manualnych, poprawę i korektę postawy poprzez zwiększenie siły mięśniowej mięśni tułowia oraz zwiększenie własnej samodzielności i niezależności w wykonywaniu wielu czynności dnia codziennego u pacjentów z SMA 2.</p> <p>Zwiększenie siły mięśniowej, wydłużenie dystansu pokonywanego samodzielnie przez pacjenta w chodzie samodzielnym, zwiększenie własnej samodzielności niezależności w SMA 3.</p>
Inne uwagi	<p>Na podstawie naszego doświadczenia związanego z dotychczasowym leczeniem chorych na rdzeniowy zanik mięśni chcielibyśmy zauważyć, że leczenie farmakologiczne jest kluczowe do poprawy stanu zdrowia i jakości życia, jednak równie ważna jest skoordynowana opieka wielospecjalistyczna. Przykładowo, chorzy na SMA często wymagają m.in. operacyjnego leczenia skoliozy. Obserwując blisko setkę pacjentów z SMA w Polsce, którzy przyjmują rysdyplam w ramach badań klinicznych lub programu wczesnego dostępu, nie widzimy przypadków, aby ten lek nie działał. Jednak w razie gdyby program lekowy miał zawierać kryteria wyłączenia, jest niesłychanie ważne, aby brał pod uwagę wykonaną chirurgiczną korektę skoliozy i inne zabiegi ortopedyczne. W ich wyniku często zmniejsza się zakres funkcjonalny pacjenta (ruchomość tułowia, zakres ruchów rąk, czasem siła szyi) i zapisy programu lekowego nie powinny powodować, że poddanie się operacji skutkowało wykluczeniem z leczenia.</p> <p>Równoległe wielu pacjentów zgłasza poprawę, która nie jest wychwytywana przez obecnie stosowane skale – skale polegające głównie na wykonywaniu zadanych ruchów w różnych pozycjach. Przykładowo, pacjenci mówią, że leczenie rysdyplamem poprawia u nich małą motorykę, umiejętność przełykania, siłę oddechu, siłę głosu i wytrzymałość fizyczną.</p>	<p>Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych zaleca wydanie pozytywnej opinii na temat refundacji leku Evrysdi (rysdyplam), we wszystkich trzech typach SMA bez kryterium ograniczenia wieku związanego z wystąpieniem pierwszych objawów i zaleca refundację leku dla wszystkich chorych bez względu na typ SMA, Lek Evrysdi (rysdyplam) zwiększa ilość białka SMN 2. Brak i niedobór funkcjonalnego białka SMN jest bezpośrednio i ściśle powiązany z patofizjologią SMA, która charakteryzuje się obumieraniem motoneuronów i powoduje osłabienie i postępującą atrofię mięśni. Lek Evrysdi (rysdyplam) ma istotny wpływ na zwiększenie i podtrzymanie stężenia funkcjonalnego białka SMN. Czyli ma bezpośredni wpływ na leczenie SMA.</p> <p>(...). Jestem przekonana, że dzięki refundacji pierwszego doustnego leku na SMA poprawi się istotnie jakość życia pacjentów, jak i członków ich rodzin. Im wcześniej będzie można podać lek Evrysdi (rysdyplam) tym można się spodziewać lepszych efektów w poprawie stanu chorego. Doustna bardzo wygodna forma podania leku pozwoli na włączenie pacjentów, u których były przeciwwskazania dla podania leku Spinraza (nusinersen). Warto podkreślić fakt, że zaletą doustnej formy podania leku Evrysdi (rysdyplam) jest istotne zmniejszenie stresu, bólu i możliwych powikłań związanych z częstym nakłuciem lędźwiowym. Aktualnie przy jedynym leku który jest refundowany w tej chwili czyli Spinraza (nusinersen) nie wszyscy pacjenci są objęci leczeniem. Należy podkreślić, że w czasach pandemii Covid, która niestety może się utrzymywać jeszcze przez dłuższy czas doustne podawanie leku Evrysdi (rysdyplam) może istotnie zmniejszyć ilość pobyków w szpitalach i ryzyko zakażenia Covid.(...)</p>

Skróty: SMA – rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy), białko SMN – białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. survival motor neuron)

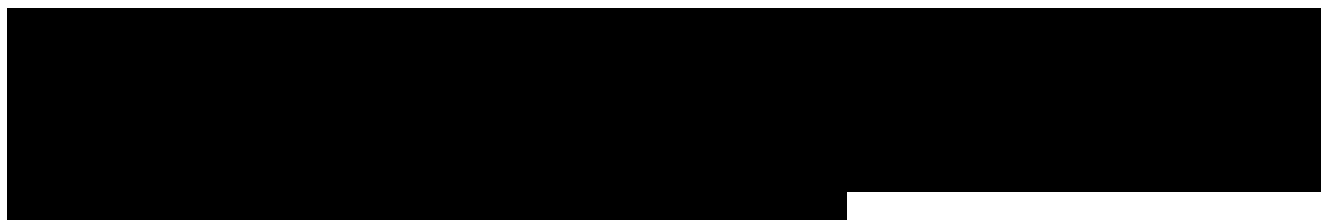
3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz.Min. Zdr. 2021.82), obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce jest lek Spinraza (nusinersen), dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”.

Tabela 14. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Spinraza, roztwór do wstrzykiwań, 12 mg	1 fiol. 5 ml	05713219500975	325 080,00	341 334,00	341 334,00	bezpłatny	0

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, opak. – opakowanie, PO – poziom odpłatności, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania



3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Evrysdi (rysdyplam) wskazał lek Spinraza (nusinersen) refundowany w ramach programu lekowego B.102. „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)” Ponadto z uwagi na fakt, iż część pacjentów nie kwalifikuje się do programu lekowego, jako drugi komparator wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Lek Spinraza (nusinersen) w populacji kwalifikującej się do leczenia oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w populacji pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia.	(...) nusinersen, to jedyny lek finansowany w ramach Programu lekowego B.102 „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”; podawany może być choremu dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego lub dooponowo przez nakłucie podpotyliczne (...) (...) potencjalnym komparatorem dla rysdyplamu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną i jedyną refundowaną obecnie w Polsce opcję terapeutyczną jest nusinersen stosowany w ramach Programu lekowego B.102. Dodatkowo, ze względu na fakt, iż obecnie część chorych nie kwalifikuje się do Programu lekowego lub nie została objęta terapią nusinersenem z innych przyczyn, należy wskazać ich jako subpopulację chorych, u których nie jest stosowane leczenie przyczynowe a jedynie leczenie objawowe SMA, stąd jako drugi komparator dla rysdyplamu wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC).	Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny.

Skróty: BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Evrysdi (ryscyplam) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA).

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dwuetapowo. W pierwszej kolejności poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych dotyczących porównania wnioskowanej terapii z komparatorem lub, w przypadku braku ich odnalezienia, badań jednoramiennych dotyczących wnioskowanej technologii. Wnioskodawca dostarczył twórcom analiz wyniki porównań pośrednich: dla RYS vs NUS oraz RYS vs BSC w populacji chorych na SMA typu 1 z wykorzystaniem analizy MAIC [redacted], a także porównanie RYS vs NUS w populacji chorych na SMA typu 2/3 z wykorzystaniem analizy MAIC oraz [redacted].

W celu weryfikacji badań eksperymentalnych z grupą kontrolną zidentyfikowanych dla NUS. Zdecydowano o przeprowadzeniu 2. etapu przeglądu systematycznego (w analizach wykorzystano porównania pośrednie, dla których wyszukiwanie zostało przeprowadzone 22 stycznia 2020 r.). W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego								
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starsi z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii SMN2. 	<ul style="list-style-type: none"> Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dystrofia mięśniowa inna niż związana z SMA 	Brak uwag								
Interwencja	<p>I etap przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rysdyplam w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Evrysdi, tj.: raz na dobę, doustnie, w zależności od wieku i masy ciała. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek i masa ciała</th> <th>Zalecana dzienna dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 miesiące do < 2 lat</td> <td>0,20 mg/kg mc.</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 lat (< 20 kg)</td> <td>0,25 mg/kg mc.</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 lat (≥ 20 kg)</td> <td>5 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>II etap przeglądu</p> <ul style="list-style-type: none"> Nusinersen w dawce opisanej poniżej. 	Wiek i masa ciała	Zalecana dzienna dawka	2 miesiące do < 2 lat	0,20 mg/kg mc.	≥ 2 lat (< 20 kg)	0,25 mg/kg mc.	≥ 2 lat (≥ 20 kg)	5 mg	<ul style="list-style-type: none"> Niezgodne z kryteriami włączenia 	Brak uwag
Wiek i masa ciała	Zalecana dzienna dawka										
2 miesiące do < 2 lat	0,20 mg/kg mc.										
≥ 2 lat (< 20 kg)	0,25 mg/kg mc.										
≥ 2 lat (≥ 20 kg)	5 mg										
Komparatory*	<p>I etap przeglądu</p> <p>Nusinersen w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Spinraza, tj. 12 mg (5 ml) na podanie. Lek podawany jest dooponowo przez nakłucie lędźwiowe[^]. Leczenie rozpoczyna się od podania 4 dawek wysycających w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawkę podtrzymującą należy podawać następnie raz na 4 miesiące.</p> <p>Leczenie objawowe (BSC)</p> <p>II etap przeglądu</p> <p>Leczenie objawowe (BSC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia 	Brak uwag								
Punkty końcowe	<p>I etap przeglądu:</p> <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od wentylacji; 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia 	Brak uwag								

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> ocena funkcji motorycznych; jakość życia; profil bezpieczeństwa. <u>II etap przeglądu</u> Dla populacji chorych na SMA typu 1: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie bez trwałej wentylacji (VFS); przeżycie całkowite (OS); HINE-2; CHOP-INTEND; profil bezpieczeństwa. Dla populacji chorych na SMA typu 2/3: <ul style="list-style-type: none"> MFM32; RULM; HFMSE; profil bezpieczeństwa.		
Typ badań ^{&}	<u>I etap przeglądu:</u> <ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) badania jednoramienne <u>II etap przeglądu</u> <ul style="list-style-type: none"> badania eksperymentalne z grupą kontrolną publikacje pełnotekstowe 	<u>I etap przeglądu</u> Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe. <u>II etap przeglądu</u> <ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne i niesystematyczne, badania obserwacyjne z grupą kontrolną, opracowania poglądowe, badania jednoramienne, opisy przypadków, badania, w których udział brało mniej niż 10 chorych w grupie. 	Brak uwag
Status publikacji	Publikacje pełnotekstowe. W przypadku niezakończonych badań dla interwencji badanej do analizy włączano również materiały konferencyjne	<ul style="list-style-type: none"> Badania nieopublikowane w pełnym tekście. Badania zawierające wtórne opracowania wyników badań pierwotnych dla analizowanej interwencji. 	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia 	Brak uwag

Skróty: BSC (ang. best supportive care) najlepsze leczenie podtrzymujące, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; SMA – rdzeniowy zanik mięśni, HINE-2 – skala Hammsersmith do oceny neurologicznej niemowląt (ang. Hammersmith Infant Neurological Examination Part 2), CHOP-INTEND – skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych (ang. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), MFM32 – skala pomiaru funkcji motorycznych (ang. Motor Function Measure), HFMSE – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammsersmith (ang. Expanded Hammersmith Functional Motor Scale), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), RULM – test modułu kończyny górnej (ang. The Revised Upper Limb Module), VFS – przeżycie bez trwałej wentylacji (ang. ventilation-free survival)

* Brak w przypadku badań jednoramiennych.

[^] zgodnie z zapisami programu lekowego dopuszcza się również podanie nusinersenu dooponowo przez nakłucie podpotyliczne

[&] Do analizy włączano badania, w których zakres opublikowanych danych umożliwiał ich zaimplementowanie do porównań pośrednich

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano strony rejestrów badań klinicznych www.clinicaltrialsregister.eu oraz stron internetowych wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, WHO UMC, URPL, ADRReports). Jako datę ostatniego wyszukiwania dla rysdyplamu podano 26.07.2020 r., a dla nusinersenu 27.07.2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatora w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przeglądu wnioskodawca zidentyfikował 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy:

- Wadman 2019 – odnosząca się do pacjentów z SMA typu 1
- Wadman 2020 – odnosząca się do pacjentów z SMA typu 2/3.

Badania dotyczące rysydyplamu

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca włączył 4 badania pierwotne spełniające kryteria włączania do analizy dla rysydyplamu:

- SUNFISH – RCT, podwójnie zaślepienie, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa rysydyplamu w porównaniu z BSC w populacji chorych na SMA typu 2/3. W analizie wnioskodawcy wykorzystano dane z 7 publikacji, z których:
 - 5 publikacji dotyczyło okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy: Mercuri 2018_poster, Mercuri 2020_poster, uzupełniająco dane zawarte w NCT02908685 i w dokumentach od wnioskodawcy zawierających wyniki porównań pośrednich RYS względem NUS oraz RYS względem BSC [REDACTED]
 - 2 postery konferencyjne: Day 2021_1 i Day 2021_2, które dotyczyły okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące.
- badanie FIREFISH – badanie jednoramienne, eksperymentalne, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa rysydyplamu w populacji chorych na SMA typu 1. W analizie wnioskodawcy wykorzystano dane łącznie z 9 publikacji, z których:
 - 7 publikacji dotyczyło okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy: Servais 2020_poster, Darras 2021, FIREFISH (publikacja Baranello 2021), Servais 2020_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT02913482 oraz w dokumentach od wnioskodawcy [REDACTED]
 - 2 publikacje dotyczyły okresu obserwacji wynoszącego 24 miesięcy obserwacji: FIREFISH Part 1 i 2 Darras 2021_poster i FIREFISH Part 2 Darras 2021_prez.
- badanie JEWELFISH – badanie jednoramienne, eksperymentalne, w którym oceniano bezpieczeństwo rysydyplamu u chorych uprzednio leczonych. W analizie wykorzystano dane z 4 publikacji: prezentacji Chiriboga 2021_prez, posteru konferencyjnego Chiriboga 2021 poster, uzupełniająco dane zawarte w NCT03032172 oraz w dokumencie od wnioskodawcy [REDACTED]
- badanie RAINBOWFISH – badanie jednoramienne, w którym populację badaną stanowiły dzieci w wieku do 6 tygodni z przedobjawowym SMA. W analizie wykorzystano 4 publikacje: Finkel 2021_prez, Finkel 2021_poster, Servais 2021_poster oraz uzupełniająco dane zawarte w NCT03779334.

Porównanie bezpośrednio rysydyplamu względem BSC w populacji chorych na SMA typu 2/3 przeprowadzono na podstawie badania SUNFISH. W celu analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w populacji pacjentów przedobjawowych wykorzystano dane z badania RAINBOWFISH, w populacji chorych uprzednio leczonych wykorzystano dane z badania JEWELFISH.

Badania włączone do porównań pośrednich

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę 6 badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy:

- 4 badania dotyczące RYS: SUNFISH, FIREFISH, JEWELFISH i RAINBOWFISH.

- 

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 12.6 AKL wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Rysdyplam			
SMA typu 1			
<p>FIREFISH (Servais 2020_poster, Darras 2021, Baranello 2021, Servais 2020_poster, NCT02913482, [redacted] Darras 2021_poster, Darras 2021_prez.) <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann–La Roche</p>	<p>Typ badania: jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe, otwarte, faza 2/3 Badanie podzielono na 2 części:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Część 1 – etap eskalacji dawki • Część 2 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu – włączono niemowlęta z kohorty B, biorące udział w części 1 badania i otrzymujące rysdyplam od 12 mies. <p>Hipoteza: b/d Interwencja: Rysdyplam – doustnie raz dziennie (za pomocą strzykawki lub przez sondę do karmienia).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta A: RYS w dawce 0,08 mg / kg mc. na końcu w 12 miesiącu leczenia (kohorta niskodawkowa); • Kohorta B: RYS w dawce 0,2 mg / kg mc. w 12 miesiącu leczenia (kohorta wysokodawkowa). <p>Leczenie wspomagające: Dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego, np. szczepionki, leki na receptę, leki dostępne bez recepty, dopuszczone do obrotu suplementy diety i suplementy ziołowe, suplementy żywieniowe, fizjoterapia, terapia fizykalna, rehabilitacja stosowane przez chorego w okresie 30 dni od badania przesiewowego do wizyty kontrolnej.</p> <p>Okres obserwacji (mediana) – ekspozycja na RYS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Część 1 badania (wyłącznie kohorta B): 22,80 mies. (zakres: 	<p>Wybrane kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek od 28 dni (1 miesiąc) życia do 210 dni (7 miesięcy włącznie) w momencie rejestracji do badania (pierwsze trzy niemowlęta włączone do badania były w wieku od 150 dni (5 miesięcy) do 210 dni (7 miesięcy), a pierwsze niemowlę włączone do badania musiało także spełniać kryterium masy ciała, które wynosiło 7 kg); • wiek ciążowy (ang. gestational age) wynoszący od 37 do 42 tygodni; • potwierdzona diagnoza autosomalnego recesywnego SMA 5q (obecność delekcji homozygotycznej stwierdzonej za pomocą badania genetycznego lub stwierdzenie heterozygotyczności a bo obecność objawów lub oznak SMA typu 1, które wystąpiły po 28 dniach, ale przed ukończeniem 3 mies. życia); • obecność 2 kopii genu SMN2 (potwierdzone centralnie); • masa ciała \geq 3 percentyla właściwego dla wieku, odpowiedni stan nawodnienia i odżywienia; • odpowiednio wyleczone z ostrych chorób w czasie wizyty kwalifikacyjnej i w stanie uznanym przez badacza za wystarczająco dobry do wzięcia udziału w badaniu; • stosowanie leczenia uznanego za standardowe dla danego kraju / lokalizacji chorego. <p>Wybrane kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uczestnictwo w badaniu klinicznym w czasie 90 dni przed skryningiem lub 5-krotnością czasu półtrwania; • wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leków ukierunkowanych na SMN2 lub terapii genowej, terapia komórkowa w wywiadzie • hospitalizacja z powodu zdarzenia płucnego w czasie ostatnich 2 mies. lub planowana w czasie skryningu; • obecność klinicznie istotnych zaburzeń w EKG; • wymagający inwazyjnej wentylacji lub tracheostomii; • choroba oftalmologiczna w wywiadzie; • wymagający wentylacji nieinwazyjnej lub hipoksemii (wysycenie tętnicze tlenem poniżej [$<$] 95 procent [%]) z lub bez respiratora; • niestabilna choroba układu pokarmowego, nerek, wątroby, układu hormonalnego lub sercowo-naczyniowego; • niewydolność oddechowa lub ciężkie zapalenie płuc w wywiadzie; • ocena skurczowego lub rozkurczowego ciśnienia krwi powyżej 95 percentyla, tętno spoczynkowe $<$70 uderzeń na minutę lub $>$ 170 uderzeń na minutę; • nowotwór złośliwy w wywiadzie (jeśli został uznany za niewyleczony); • obecność poważnej choroby w okresie miesiąca przed badaniem przesiewowym lub występowanie gorączki w okresie 1 tygodnia przed badaniami przesiewowymi i do podania pierwszej dawki rysdyplamu; • przyjmowanie leków (przez matkę karmiącą piersią lub niemowlę): jakkolwiek inhibitor CYP3A4 przyjęty w ciągu 2 tygodni (lub w ciągu 5-krotności okresu półtrwania w fazie 	<p>Skuteczność: oceniane w okresie 12 i 24 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie chorych (w tym przeżycie bez trwałej wentylacji)[#] • ocena w skali BSID-III • ocena w skali HINE-2 • ocena w skali CHOP-INTEND • zachowanie zdolności przełykania i karmienia doustnego • częstość hospitalizacji <p>Bezpieczeństwo*</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>7,7–27,4) (planowany 12- mies. okres leczenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> część 2 badania składała się z 24 mies. otwartej fazy i 36 mies. fazy rozszerzonej otwartej: 15,24 mies. (zakres: 1,6–20,1) <p>Planowano kontynuację badania nie dłuższą niż 4 lata od momentu włączenia ostatniego chorego.</p>	<p>eliminacji przed przyjęciem pierwszej dawki leku; jakkolwiek induktor CYP3A4 przyjęty w ciągu 4 tygodni (lub w ciągu 5-krotności okresu półtrwania w fazie eliminacji) przed przyjęciem pierwszej dawki leku); leki przenoszone przez transporter kationów organicznych-2 (OCT-2) oraz leki będące substratami wielolekowymi i substratami do wyłaczania toksyn (MATE); a także inhibitory i substraty z grupy monooksygenaz flawinowych (FMO1 i FMO3);</p> <ul style="list-style-type: none"> stwierdzona lub domniemana nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) na rysdyplam lub na którykolwiek z jego składników; stosowanie następujących leków przez okres dłuższy niż 8 tygodni w ciągu 90 dni przez rejestracją do badania: riluzol, kwas walproinowy, hydroksymocznik, fenylomaślan sodu, pochodne maślanu, kreatyna, karnityna, hormon wzrostu, sterydy anaboliczne, probenecyd, środki zwiększające lub zmniejszające siłę mięśni, środki o znanym lub prawdopodobnym działaniu hamującym deacetylazę histonów, leki o znanym lub prawdopodobnym działaniu oddziałującym toksycznie na siatkówkę (np. deferoksamina, topirammat, latanoprost, niacyna, rozyglitazon, tamoksyfen, kantaksantyna, syldenafil i interferon), leki mogące doprowadzić do wywołania reakcje fototoksycznych (np. doustne retinoidy); rozpoczęcie leczenia doustnym salbutamolem lub innym agonistą receptora β_2 - adrenergicznego w ciągu <6 tygodni przed włączeniem do badania; uprzednie stosowanie (w dowolnym momencie) i / lub przewidywana konieczność stosowania chinoliny (chlorochina i hydroksychlorochina), tiorydazyny, wigabatryny, retygabiny lub innego leku działającego toksycznie na siatkówkę; choroby oczu w wywiadzie, przebyte w niedługim okresie przed rejestracją do badania, które zakłócałyby przebieg badania według oceny okulisty. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> RYS w części 1, kohorta B, n=17 RYS w części 2, n=41 RYS w części 1+2, n=58 <p>Utrata pacjentów z badania:</p> <p>część1 badania, kohorta B – n=2/17 (11,8%) część 2 badania – n=3/41 (7,3%)</p>	
SMA typu 2 i 3			
<p>SUNFISH</p> <p>Mercuri 2018_poster, Mercuri 2020_poster, Day 2020_poster, Day 2021_poster, NCT02908685, [redacted]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann–La Roche</p>	<p>Typ badania:</p> <p>randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, wieloośrodkowe, fazy 2/3</p> <p>Badanie stratyfikowano względem wieku pacjentów.</p> <p>Badanie podzielono na 2 części^:</p> <ul style="list-style-type: none"> Część 1 – etap oceny dawki – ocena bezp., tolerancji Część 2 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzona diagnoza autosomalnego recesywnego SMA 5q; kobiety i mężczyźni w wieku od 2 do 25 lat włącznie (w momencie włączenia do badania); negatywny wynik testu ciążowego, zgoda na stosowanie środków antykoncepcyjnych oraz ograniczenia w dawstwie nasienia. <p>Wybrane kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> uczestnictwo w badaniu klinicznym w czasie 90 dni przed skryningiem lub 5-krotnością czasu półtrwania; wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leków ukierunkowanych na SMN2 lub terapii genowej; 	<p>Skuteczność</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena w skali MFM32; ocena w skali RULM; ocena w skali HFMSE; ocena w skali SMAIS. <p>Bezpieczeństwo</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Do analizy wykorzystano dane z drugiej części badania.</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p>Interwencja: RYS – doustnie lub przez zgłębnik (zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny)</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Komparator: Placebo – doustnie lub przez zgłębnik (zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny). Placebo nie zawierało żadnej substancji aktywnej.</p> <p>Leczenie wspomagające: Chorzy korzystali z fizjoterapii, terapii zajęciowej lub innych form terapii ruchowej.</p> <p>Chorzy w obydwu grupach stosowali leczenie objawowe m.in. leki przeciwbólowe i przeciwzapalne, leki przeciwskurczowe i antycholinergiczne, leki rozszerzające oskrzela i przeciwastmatyczne, sterydy oraz antybiotyki.</p> <p>Okres obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • część 1. badania – 12 tygodni • część 2. badania – 12 miesięcy, po którym nastąpił 12-miesięczny etap leczenia aktywnego, a następnie rozpoczęła się faza rozszerzona badania <p>Mediana (zakres): 540 (287–677) dni</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, przedstawiono wyniki pierwotnej analizy skuteczności dla populacji ITT, czyli wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani, niezależnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu zdarzenia płucnego w czasie ostatnich 2 mies. lub planowana w czasie skryningu; • terapia komórkowa w wywiadzie; • operacja skoliozy lub stabilizacji stawu biodrowego w roku poprzedzającym badanie przesiewowe lub planowana w ciągu następnych 18 mies.; • obecność istotnych klinicznie zaburzeń w EKG; • chorzy wymagający inwazyjnej wentylacji lub tracheostomii; • choroba oftalmologiczna w wywiadzie w czasie ostatnich 12 mies. mies. • obecność poważnej choroby w okresie 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym lub występowanie gorączki w okresie 1 tygodnia przed badaniami przesiewowymi i do podania pierwszej dawki rysdyplamu; • rozpoczęcie leczenia (6 mies. przed randomizacją) salbutamolem (p.o.) lub innym lekiem z grupy beta-2 adrenergików p.o.; • wcześniejsze leczenie chlorochiną, hydroksychlorochiną, wigabatryną, retygabiną lub thioridazydem; • stwierdzona lub domniemana nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) na rysdyplam lub na którykolwiek z jego składników. <p>Liczba pacjentów: Chorzy leczeni RYS w części 2 – n=120 Chorzy stosujący PLC (BSC) w części 2– n=60</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	od tego, czy otrzymywali leczenie, czy nie.		
SMA typu 2-3: chorzy wcześniej leczeni			
<p>JEWELFISH (Chiriboga 2020_poster, Chiriboga 2021_prez, NCT03032172, ██████████) <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann–La Roche</p>	<p>Typ badania: jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wielośrodkowe, otwarte, fazy 2 Hipoteza: b/d Interwencja: RYS – doustnie 1 raz dziennie Leczenie wspomagające: brak danych Okres obserwacji – ekspozycja na RYS (mediana(zakres)): ██████████</p> <ul style="list-style-type: none"> • 23,69 mies. (1,0–30,4)/n=13 w grupie chorych stosujących uprzednio RG7800 • 3,04 mies. (0,0–32,8)/n=76 w grupie chorych stosujących uprzednio NUS • 3,12 mies. (0,1–8,8)/n=70 w grupie chorych stosujących uprzednio OLE • 2,14 mies. (0,1–3,0)/n=14 w grupie chorych stosujących uprzednio AVXS-101 	<p>Wybrane kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek od 6 mies. do 60 lat; • potwierdzona diagnoza autosomalnego recesywnego SMA 5q; • wcześniejsze uczestnictwo w badaniu MOONFISH (RO6885247) lub badaniach, w których uczestnicy przyjmowali: <ul style="list-style-type: none"> – nusinersen (przyjęcie ≥ 4 dawek leku i ostatnia dawka przyjęta ≥ 90 dni przed kwalifikacją do badania); – olesoksym (ostatnia dawka leku przyjęta ≤ 12 mies. i ≥ 90 dni przed kwalifikacją do badania); – AVXS-101 (czas leczenia ≥ 12 mies. przed kwalifikacją do badania); • odpowiednio wyleczeni z chorób o ostrym przebiegu w czasie włączenia do badania i w stanie uznanym za wystarczająco dobry wg badacza; <p>Wybrane kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oraz wcześniejsze uczestniczenie w badaniu klinicznym dla leków innych niż wskazanych w kryteriach włączenia w czasie 90 dni przed skryningiem lub 5-krotnością czasu półtrwania; • wcześniejsze leczenie z zastosowaniem terapii genowej lub komórkowej z wyjątkiem AVXS-101; • w przypadku dzieci w wieku 2 lat i młodszych hospitalizacja z powodu zdarzenia płucnego w czasie ostatnich 2 mies. z jednoczesnym brakiem pełnego powrotu funkcji płuc w czasie kwalifikacji do badania; • obecność istotnych klinicznie zaburzeń EKG; • nowotwór złośliwy w wywiadzie (jeśli został uznany za niewyleczony); • wcześniejsze leczenie chlorochiną, hydroksychlorochiną, wigabatryną, retygabiną lub thiorydazydem; • obecność chorób systemowych uznanych za klinicznie istotne przez badacza; • choroba oftalmologiczna w wywiadzie w czasie ostatnich 12 mies.; • jakakolwiek poważna choroba w czasie 1 m-ca przed badaniem kwalifikacyjnym lub jakakolwiek choroba przebiegająca z gorączką w czasie 1 tyg. przed kwalifikacją do badania; • noworozpoczęta terapia SMA (<6 tyg. przed włączeniem do badania) z zastosowaniem salbutamolu p.o. lub innym lekiem z grupy beta-2 adrenergików p.o.; • stosowanie inh bitora lub induktora FMO1 lub FMO3 w okresie 2 tygodni (lub w ciągu 5 okresów półtrwania w fazie eliminacji) przed rozpoczęciem stosowania RYS; • stwierdzona lub domniemana nadwrażliwość na RYS. <p>Przyczyna włączenia do badania JEWELFISH wśród chorych leczonych uprzednio NUS, n (%), N=76: Kwestie związane z tolerancją terapii: n=24 (31,6)</p>	<p>Profil bezpieczeństwa: częstość występowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgonów; • zdarzeń niepożądanych; • zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; • ciężkich zdarzeń niepożądanych; • ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Brak skuteczności leczenia: n=14 (18,4) Utrata skuteczności leczenia: n=8 (10,5) Preferencja opiekuna: n=6 (7,9) Inna: n=24 (31,6) <u>Liczba pacjentów:</u> W badaniu udział wzięło łącznie 174 pacjentów. <ul style="list-style-type: none"> • n=13 w grupie chorych stosujących uprzednio RG7800; • n=76 w grupie chorych stosujących uprzednio NUS; • n=70 w grupie chorych stosujących uprzednio OLE; • n=14 w grupie chorych stosujących uprzednio AVXS-101. <u>Utrata pacjentów z badania:</u> n=9/174 (5,2%)	
SMA w postaci przedobjawowej			
RAINBOWFISH (Finkel 2021_poster, Finkel 2021_prez, Servais 2021_poster, NCT03779334) <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann–La Roche	<u>Typ badania:</u> jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, faza 2. – badanie w trakcie rekrutacji <u>Cel badania:</u> ocena skuteczności, bezpieczeństwa, farmakodynamiki i farmakokinetyki rysdyplamu u niemowląt z genetycznie rozpoznany SMA w stadium przedobjawowym <u>Hipoteza:</u> b/d <u>Interwencja:</u> RYS – doustnie, raz dziennie. Wysokość dawki zostanie dobrana w ten sposób, aby osiągnąć dawkę 2000 ng/mL <u>Leczenie wspomagające:</u> Dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego, np. szczepionki, leki na receptę, leki dostępne bez recepty, dopuszczone do obrotu suplementy diety i suplementy ziołowe, suplementy żywieniowe stosowane przez chorego w okresie od urodzenia do ostatniej wizyty kontrolnej, o ile nie określono inaczej.	<u>Kryteria włączenia*:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek od 1 dnia do 6 tygodni (42 dni) w momencie przyjęcia pierwszej dawki RYS (w przypadku pierwszego niemowlęcia włączonego do badania, wymagany wiek wynosił 7 dni); • wiek ciążowy wynoszący 37–42 tyg. lub 34-42 tyg. w przypadku ciąży bliźniaczej; • masa ciała ≥ 3 centyla dla danego wieku; • potwierdzona diagnoza autosomalnego recesywnego SMA 5q (w tym potwierdzenie delecji homozygotycznej lub heterozygotyczności złożonej, która pozwala przewidzieć utratę funkcji genu SMN1); • brak przedmiotowych i podmiotowych objawów SMA podczas badania przesiewowego lub na początku badania, które w opinii badacza silnie świadczą o występowaniu SMA; • odpowiednio wyleczone z ostrych chorób w czasie wizyty kwalifikacyjnej; <u>Kryteria wykluczenia*:</u> <ul style="list-style-type: none"> • jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oraz wcześniejsze uczestniczenie w badaniu klinicznym w dowolnym momencie; • jednoczesne lub wcześniejsze stosowanie antysensownego oligonukleotydu ukierunkowanego na SMN2, modyfikatora splicingu SMN2 lub terapii genowej w ramach badania klinicznego lub w ramach opieki medycznej; • obecność chorób lub zespołów uznanych za klinicznie istotne przez badacza; • konieczność stosowania wentylacji inwazyjnej, tracheostomii lub wentylacji nieinwazyjnej; • hipoksemia (SaO₂ <95%) (z / bez stosowania respiratora); • przykurcze i / lub podwichnięcie lub zwichnięcie biodra po urodzeniu; • wartość skurczowego lub rozkurczowego ciśnienia krwi lub tętna uznana za klinicznie istotna przez badacza; • obecność klinicznie istotnych nieprawidłowości w EKG przed podaniem RYS; 	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • ocena osiągniętych kamieni milowych w skali HINE-2; • ocena w skali CHOP-INTEND; <u>Profil bezpieczeństwa:</u> częstość występowania: zgonów, zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Okres obserwacji: badanie w fazie rekrutacji**</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-letni okres leczenia • możliwość wzięcia udziału w otwartej fazie rozszerzonej badania trwającej co najmniej 3 lata • planowany czas trwania badania – do 5 lat od włączenia ostatniego chorego do badania 	<ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie (przez niemowlę i matkę, jeśli karmi piersią) jakiegokolwiek inhibitora CYP3A4 w ciągu 2 tyg., jakiegokolwiek induktora CYP3A4 w ciągu 4 tyg., wszelkich substratów OCT 2 i MATE w ciągu 2 tyg. oraz inhibitorów lub substratów FMO1 lub FMO3; • stwierdzona lub domniemana nadwrażliwość na RYS; • leczenie doustnym sa butamolem lub innym agonistą receptora β2-adrenergicznego wdrożone w związku z SMA; • choroba oftalmologiczna w wywiadzie, przyjmowanie leków o znanym działaniu toksycznym na siatkówkę <p>Liczba pacjentów: N=12 Utrata pacjentów z badania: b/d – badanie w toku</p>	
Nusinersen			
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	

* raportowano dla wszystkich dzieci, które przyjęły chociaż 1 dawkę

** rekrutacja do badania zostanie zakończona, gdy do badania zostanie włączonych co najmniej 25 chorych, w tym 5 chorych, dla których możliwe jest przeprowadzenie pierwotnej analizy skuteczności

^ w analizie odstąpiono od przedstawienia wyników z 1 części badania ponieważ w żadnej z dostępnych publikacji nie zamieszczono danych z podziałem na chorych, którzy otrzymywali RYS w dawce wykorzystanej do drugiej części badania oraz w pozostałych dawkach lub opublikowane dane nie pozwalały na wyodrębnienie tej grupy.

przeżycie bez konieczności stosowania trwałej wentylacji (tj. bez tracheostomii lub BiPAP ≥ 16 godzin dziennie przez >3 tygodnie lub ciągłej intubacji przez >3 tygodnie, przy braku lub po ustąpieniu ostrego, odwracalnego zdarzenia)

BSC (ang. best supportive care) najlepsze leczenie podtrzymujące, SMA – rdzeniowy zanik mięśni, HINE-2 – skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt (ang. Hammersmith Infant Neurological Examination Part 2), CHOP-INTEND – skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych (ang. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), MFM32 – skala pomiaru funkcji motorycznych (ang. Motor Function Measure), HFMS – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. Expanded Hammersmith Functional Motor Scale), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), RULM – test modułu kończyny górnej (ang. The Revised Upper Limb Module), VFS – przeżycie bez trwałej wentylacji (ang. ventilation-free survival), ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat), NUS – nusinersen, RYS – rysdyplam, b/d – brak danych, EKG – elektrokardiografia

Tabela 18. Charakterystyka punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy / skala		Badanie	Opis punktu końcowego
SMA typu 1			
Przeżycie bez trwałej wentylacji (VFS – ang. <i>ventilation-free survival</i>)		FIREFISH	Przeżycie bez konieczności stosowania trwałej wentylacji (tj. bez tracheostomii lub BiPAP ≥ 16 godzin dziennie przez >3 tygodnie lub ciągłej intubacji przez >3 tygodnie, przy braku lub po ustąpieniu ostrego, odwracalnego zdarzenia). Punkt istotny klinicznie. Im wyższy odsetek chorych, którzy żyją bez konieczności zastosowania trwałej wentylacji, tym wyższa skuteczność leczenia.
BSID-III (siedzenie bez podparcia przez ≥ 5 sek.)		FIREFISH	Skala stosowana przede wszystkim do oceny rozwoju niemowląt i małych dzieci w wieku od 1 do 42 miesięcy. Zgodnie z punktem 22 z podskali BSID-III oceniającej motorykę dużą punkt końcowy definiowano jako siedzenie bez podparcia przez ≥ 5 sek. W ośrodkach nagrywano film wideo, który następnie przesyłano do niezależnej oceny przez 2 badaczy. Punkt istotny klinicznie. Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli umiejętność siedzenia bez podparcia przez co najmniej 5 sek., tym wyższa skuteczność leczenia.
HINE-2	Osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju	FIREFISH	Niemowlęta klasyfikowano jako odpowiadające na leczenie, jeżeli w odniesieniu do większej liczby kamieni milowych rozwoju motorycznego odnotowano poprawę niż pogorszenie. Poprawę definiowano jako ≥ 2 pkt. poprawę umiejętności kopania (lub osiągnięcie maksymalnego wyniku) lub ≥ 1 pkt poprawę w następujących obszarach: kontrola głowy, siedzenie, obroty, stanie, chodzenie. Pogorszenie definiowano jako ≥ 2 pkt. pogorszenie umiejętności kopania (lub osiągnięcie maksymalnego wyniku) lub ≥ 1 pkt pogorszenie w następujących obszarach: kontrola głowy, siedzenie, obroty, stanie, chodzenie. Minimalną różnicę istotną klinicznie w grupie chorych na SMA1 określono na poziomie 0,4-0,7 pkt. Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.
	Możliwość kopania w pozycji leżenia na plecach		Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów: <ul style="list-style-type: none"> – brak – 0 pkt.; – kopie poziomo, ale nogi nie unoszą się na podłoże – 1 pkt; – kopie pionowo w górę – 2 pkt.; – dotyka dłońmi nóg – 3 pkt.; – dotyka dłońmi stóp – 4 pkt.
	Kontrola głowy	FIREFISH, RAINBOWFISH	Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów: <ul style="list-style-type: none"> – niemożność utrzymania głowy prosto – 0 pkt.; – niepewnie – 1 pkt; – utrzymywanie głowy pionowo przez cały czas – 2 pkt.
	Siedzenie		Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów: <ul style="list-style-type: none"> – nieosiągalne – 0 pkt.; – siedzi z podparciem na biodrach – 1 pkt; – siedzi z podparciem – 2 pkt.; – siedzi stabilnie – 3 pkt.; – obraca się w siadzie – 4 pkt.
	Obroty		Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów: <ul style="list-style-type: none"> – obroty nie występują – 0 pkt.; – obraca się na bok – 1 pkt; – obrót z brzucha na plecy – 2 pkt.; – obrót z pleców na brzuch – 3 pkt.
	Stanie		Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów: <ul style="list-style-type: none"> – nie utrzymuje ciężaru ciała – 0 pkt.; – utrzymuje ciężar ciała – 1 pkt; – stoi z podparciem – 2 pkt.; – stoi samodzielnie – 3 pkt.
	Chodzenie		Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów: <ul style="list-style-type: none"> – buja się/podbija na nogach – 1 pkt; – chodzi z podporem – 2 pkt.; – chodzi samodzielnie – 3 pkt.

Punkt końcowy / skala		Badanie	Opis punktu końcowego
	Raczkowanie	RAINBOWFISH	<p>Poszczególnym umiejętnościom przypisano następującą liczbę punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - unoszenie głowy nie występuje – 0 pkt.; - podiera się na łokciach (w 3 mies.) – 1 pkt.; - podiera się na wyprostowanych ramionach (w 4 mies.) – 2 pkt.; - czworakuje z podporem na brzuchu (pełzanie) (w 8 mies.) – 3 pkt.; - czworakuje na dloniach i kolanach (w 10 mies.) – 4 pkt.
CHOP-INTEND		FIREFISH, RAINBOWFISH	<p>Skala CHOP-INTEND składa się z 16 podpunktów, za które w sumie można zdobyć 64 punkty – minimalna ocena dla każdego podpunktu to 0, maksymalna 4. Wśród poszczególnych obszarów skali wyróżnia się: ruchy spontaniczne kończyn górnych, ruchy spontaniczne kończyn dolnych, chwyt dłoniowy, odwiedzenie bioder, obracanie – inicjowane przez obręcz miedniczną, obracanie – inicjowane przez obręcz barkową, głowa w linii środkowej przy stymulacji wzrokowej, zgięcie ramienia i łokcia, zgięcie ramienia ze zgięciem łokcia i odwiedzeniem horyzontalnym, wyprost kolana, zgięcie biodra ze zgięciem grzbietowym stopy, kontrola głowy, wyprost głowy/szyi, próba trakcyjna – zgięcie łokcia, zgięcie szyi, zgięcie boczne.</p> <p>FIREFISH – w badaniu oceniano poprawę o ≥ 4 pkt. oraz osiągnięcie wyniku ≥ 40 pkt.</p> <p>RAINBOWFISH – w badaniu oceniano osiągnięcie wyniku ≥ 60 pkt., ≤ 64 pkt., równego 63 pkt. oraz 58 pkt.</p> <p>MCID w grupie chorych na SMA1 określono na poziomie 3,4-4,0 pkt. Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia.</p>
SMA typu 2/3			
MFM32	Zmiana względem wartości początkowej	SUNFISH	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej w okresie 12 mies.</p>
	Stabilizacja lub poprawa		<p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli dużą poprawę (≥ 3 pkt.) lub stabilizację albo jakąkolwiek poprawę (≥ 0 pkt.) według skali MFM32. Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p>Skala składa się z 32 zadań, z których każde jest oceniane od 0 do 3 pkt., gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 – oznacza brak wykonanej czynności; - 1 – inicjowanie czynności; - 2 – wykonywanie ruchu w pełnym lub niepełnym zakresie z kompensacją; - 3 – prawidłowe zaprezentowanie ocenianego polecenia. <p>Uzyskany wynik jest procentową wartością maksymalnej oceny.</p> <p>MCID w grupie chorych z wrodzoną dystrofią mięśniową określono na poziomie 2,5 pkt.</p>
RULM		SUNFISH	<p>Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej.</p> <p>Skala RULM służy do oceny funkcji motoryki małej w grupie pacjentów SMA typu 2 i 3. Ocenie podlega 20 czynności, aktywności oceniane są od 0 do 2, gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 – oznacza brak wykonanej czynności; - 1 – wykonanie z kompensacją; - 2 – prawidłowe wykonanie zadania. <p>Maksymalna liczba punktów możliwych do uzyskania to 40 pkt. Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia.</p>
HFMSE		SUNFISH	<p>Zmiana wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowej.</p> <p>Skala HFMSE zbudowana jest z 20 zadań, oceniających poszczególne funkcje motoryki dużej w zakresie od 0 do 2, gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 – określa brak wykonania czynności; - 1 – wykonanie zadania z kompensacją; - 2 – prawidłowe wykonanie zadania. <p>Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia.</p>
SMAIS		SUNFISH	<p>Zmiana wyniku w skali SMAIS względem wartości początkowej.</p> <p>Skala SMAIS służy do oceny pomocy potrzebnej choremu na SMA w wykonaniu codziennych czynności. Skala składa się z 22 czynności ocenianych w skali od 0 do 2, gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 – oznacza całkowity brak wykonania czynności bez pomocy innej osoby; - 1 – wykonanie aktywności z pomocą; - 2 – samodzielne wykonanie czynności. <p>Skala została zwalidowana w populacji chorych na SMA. Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia.</p>

SMA – rdzeniowy zanik mięśni, HINE-2 – skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt (ang. Hammersmith Infant Neurological Examination Part 2), CHOP-INTEND – skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych (ang. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), MFM32 – skala pomiaru funkcji motorycznych (ang. Motor Function Measure), HFMSE – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith (ang. Expanded Hammersmith Functional Motor Scale), RULM – test modułu kończyny górnej (ang. The Revised Upper Limb Module), VFS – przeżycie bez trwałej wentylacji (ang. ventilation-free survival), SMAIS – skala samodzielności w SMA (ang. SMA Independence Scale)

Ocena homogeniczności badań wykorzystanych w porównaniach pośrednich i MAIC

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca nie odnalazł badań, na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie bezpośredniej oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania rysdyplamu i nusinersenu oraz rysdyplamu względem BSC w populacji chorych na SMA typu 1 oraz dla porównania rysdyplamu względem nusinersenu w populacji chorych na SMA typu 2/3. Z tego względu przeprowadzono porównanie pośrednie, do którego wykorzystano porównanie badań:

- FIREFISH [redacted] dla SMA typu 1 (RYS vs NUS/ RYS vs BSC);
- SUNFISH [redacted] dla SMA typu 2 i 3 (RYS vs NUS).

SMA typu 1

Do badań FIREFISH i [redacted]. Do badania FIREFISH włączano pacjentów ze stwierdzoną obecnością objawów klinicznych SMA typu 1. W odróżnieniu do badania FIREFISH [redacted]

[redacted] Dodatkową cechą różniącą populacje obu badań było kryterium wyłączenia pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej lub tracheostomii w badaniu FIREFISH, [redacted]

Mediany okresów obserwacji w obu badaniach FIREFISH i [redacted]. W badaniu FIREFISH dodatkowo przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 12 oraz 24 miesiące.

Dla powyższych badań FIREFISH i [redacted] wnioskodawca ocenił homogeniczność na relatywnie wysoką. Wskazano, iż nie zidentyfikowano źródeł heterogeniczności stanowiących przeciwwskazania do przeprowadzenia porównań pośrednich.

SMA typu 2/3

Do badań SUNFISH i [redacted] (RCT) włączano chorych z rozpoznaniem SMA 5q, umiejętnością samodzielnego siedzenia a jednocześnie brakiem umiejętności samodzielnego chodzenia. W badaniu SUNFISH wszyscy uczestnicy badania zostali zrandomizowani do otrzymania rysdyplamu i placebo, a jednocześnie przyjmowali leczenie objawowe w postaci m.in. leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych, leków przeciwskurczowych i antycholinergicznym, leków rozszerzających oskrzela przeciwastmatycznych, sterydów oraz antybiotyków. Pacjenci korzystali również z fizjoterapii, terapii zajęciowej lub innych form terapii ruchowej.

Cechą różniącą oba badania stanowi wiek kwalifikowanych do prób pacjentów. Do badania SUNFISH włączano chorych w wieku od 2 do 25 lat (mediana (zakres) 8 (2; 24)), z kolei [redacted]

Różnice w kryteriach kwalifikacji dotyczyły również wartości początkowej wyniku w skali HFSME. W badaniu SUNFISH nie podano ograniczenia wartości skali HFSME, gdzie [redacted]

[redacted] W badaniu SUNFISH nie zaimplementowano kryteriów wykluczenia w tym zakresie.

Różnice odnotowano również w zakresie okresu obserwacji, który w badaniu SUNFISH wynosił 12 miesięcy, [redacted]

Dla powyższych badań SUNFISH i [REDAKTOWANE] wnioskodawca ocenił homogeniczność na relatywnie wysoką.

Wnioskodawca wskazał, że różnice które zidentyfikowano były możliwe do zniwelowania podczas procesu dopasowywania populacji do analizy MAIC. Nie odnaleziono źródeł heterogeniczności, które mogłyby stanowić przeciwwskazania do przeprowadzenia porównań pośrednich.

Szczegółowa analiza homogeniczności znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 3.9.

Szczegóły dotyczące analizy statystycznej przeprowadzonej w analizie

W przypadku SMA typu 1, ze względu na fakt, iż badanie FIREFISH jest badaniem jednoramiennym nie było możliwości wykonania porównania RYS względem NUS przez wspólny komparator, ani niedostępne było porównanie RYS vs BSC. W analizie wnioskodawcy przeprowadzono więc porównanie po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) oraz przedstawiono jakościowe zestawienie danych (naive comparison).

W przypadku chorych z SMA typu 2/3 dla porównania RYS vs NUS przedstawiono wyniki porównania pośredniego i NMA.

Wnioskodawca wskazał, iż ze względu na wyższą wiarygodność analizy MAIC niż innych typów porównań pośrednich, pozostałe porównania stanowią analizę wrażliwości.

Dostosowanie wykonano z użyciem modelu regresji logistycznej dla cech demograficznych dobranych oddzielnie dla SMA typu 1 i SMA typu 2/3.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do analiz wnioskodawcy. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena badania SUNFISH przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wykazała, że badanie to cechuje niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w każdej z domen. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki badania SUNFISH nie zostały dotychczas opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej, w związku z czym w analizie wnioskodawcy wykorzystano dane pochodzące z posterów konferencyjnych i protokołu do badania. [REDAKTOWANE] wnioskodawca jako nieznanne określił jedynie ryzyko popełnienia błędu w związku z ukryciem kodu randomizacji. W przypadku pozostałych domen stwierdzono niskie ryzyko popełnienia błędu.

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration wg AKL wnioskodawcy

Oceniany element	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie
SUNFISH	Niskie	Niskie	Niskie	niskie	niskie	niskie
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Powyższe badania zostały ocenione również skalą Jadada na 5/5 punktów.

Badania jednoramienne zostały ocenione przez wnioskodawcę za pomocą skali NICE. Badanie FIREFISH otrzymało 7/8 punktów (brak informacji dotyczącej kolejności włączania pacjentów), badanie JEWELFISH 7/8

punktów (brak informacji dotyczącej kolejności włączania pacjentów), a badanie RAINBOWFISH 5/8 punktów. Punkty w badaniu RAINBOWFISH odjęto ze względu na brak wyników w podgrupach, nie wskazano na konsekwentny sposób rekrutowania pacjentów, a wyniki badania nie zostały jasno opisane. Na obniżony wynik badania ma wpływ braku publikacji pełnotekstowej.

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełnienia kryteriów Cook. Oba przeglądy Wadman 2019 oraz Wadman 2020 zostały ocenione na 5/5 punktów według kryteriów Cook. Dodatkowo jakość obu włączonych do analizy przeglądów systematycznych została oceniona przez wnioskodawcę w skali AMSTAR 2 jako wysoka.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 9 AKL wnioskodawcy):

- *brak badań zawierających porównanie bezpośrednio RYS względem NUS;*
- *badania rysydylamu nadal są w toku, dlatego ich wyników nie można jeszcze uznać za ostateczne, należy mieć jednak na uwadze, że już dostępne wyniki wskazują na znaczącą wartość kliniczną tej terapii;*
- *brak możliwości wykonania porównania RYS względem NUS w dłuższym okresie obserwacji ze względu na brak wyników dla komparatora w czasie 24 miesięcy.*

Komentarz Agencji:

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak badań raportujących długookresową skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii, co wydaje się istotnym ograniczeniem w świetle dożywotniego trwania terapii;
- stosunkowo niska liczebność pacjentów uwzględnionych w badaniach efektywności klinicznej, należy mieć jednak na uwadze rzadki charakter ocenianej jednostki chorobowej;
- badanie FIREFISH stanowiące podstawę dla wnioskowania o skuteczności rysydylamu w populacji pacjentów z SMA typu 1 stanowi próbę jednoramienną. Brak grupy kontrolnej w badaniu FIREFISH uniemożliwia przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator z badaniem [REDACTED]. Informacja o skuteczności BSC w populacji włączonej do badania FIREFISH umożliwiłaby częściowo weryfikację wyników porównania z zastosowaniem analizy MAIC;

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 9 AKL wnioskodawcy):

- *wyniki badań dla RYS nie zostały w pełni opublikowane w formie pełnotekstowych publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z posterów, [REDACTED], a w charakterystyce badań uzupełniająco wykorzystano dane pochodzące ze strony clinicaltrials.gov;*

Komentarz Agencji:

- *brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla MFM32, który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu SUNFISH ([REDACTED]);*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Z badań SUNFISH oraz FIREFISH wykluczano pacjentów uprzednio leczonych, a jednocześnie wnioskodawca odstąpił od prezentacji wyniku skuteczności terapii RYS u pacjentów uprzednio leczonych dostępnych w prezentacji Chiriboga 2021 (badanie JEWELFISH). Jest to podejście niezrozumiałe, zważywszy, że populacja pacjentów uprzednio leczonych NUS będzie stanowiła znaczący odsetek pacjentów leczonych w programie w przypadku rozpoczęcia refundacji ryśdyplamu. W związku z powyższym wyniki zmiany w skali MFM32 w badaniu zamieszczono w komentarzu do AKL niniejszej AWA.
- Z badań [redacted] oraz SUNFISH wykluczano pacjentów, którzy posiadali umiejętność samodzielnego chodzenia. Kryterium to jest węższe w stosunku do kryteriów włączenia do projektu programu lekowego.
- Wnioskodawca wskazał, iż *w kontekście chorych przedobjawowych należy zauważyć, że obecnie program badań przesiewowych w Polsce obejmujący również diagnostykę w kierunku SMA dopiero zaczyna funkcjonować a na wdrożenie go w pełnym zakresie przewidziano kilkanaście miesięcy. W tym czasie chorzy ze względu na brak wczesnego rozpoznania SMA przed wystąpieniem objawów choroby obejmowani są leczeniem na późniejszym etapie, kiedy rozpoznanie najczęściej stawia się na podstawie objawów i potwierdza się je badaniem genetycznym. Ci sami chorzy w przypadku istnienia już teraz programu badań przesiewowych kwalifikowaliby się do Programu lekowego na etapie przedobjawowym choroby. Należy zatem wnioskować, że wprowadzenie programu przesiewowego spowoduje jedynie przesunięcie w czasie momentu, kiedy chorzy rozpoczynają leczenie. Chorzy przedobjawowi nie są zatem nowymi chorymi, którzy do tej pory nie byli leczeni.* Odnosząc się do powyższego komentarza należy zauważyć, iż leczenie pacjentów, u których nie występują objawy generuje koszty i wpływa na bezpieczeństwo podczas gdy nie wpływa na efekty zdrowotne. Jednocześnie nie można wykluczyć, że niewielki odsetek pacjentów może być leczonych pomimo iż w przyszłości wystąpią u nich znikome objawy. Niemniej biorąc pod uwagę opinie ekspertów liczba takich pacjentów jest niewielka, a dodatkowo Program lekowy B.102 już w chwili obecnej uwzględnia możliwość leczenia pacjentów przedobjawowych, co nie zmienia faktu ograniczonych danych w tej grupie pacjentów. Badanie RAINBOWFISH dotyczące pacjentów chorych na SMA presymptomatycznych jest badaniem w fazie rekrutacji. Wyniki dostępne były jedynie dla 12 pacjentów, z czego dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy wyniki dostępne były jedynie dla 5 pacjentów, stąd trudno jest wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie terapii w populacji pacjentów przedobjawowych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ryśdyplamu względem obranych komparatorów. Tam gdzie było to możliwe przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 25 Częstość występowania zmiany wyniku w skali MFM32 o co najmniej 3 i ≥ 0 punktów dla okresu obserwacji 12 mies. – dane dichotomiczne

Źródło	RYS	BSC	OR (95% CI)	IS
	N=115	N=59		
Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej o ≥ 3 pkt.				
SUNFISH Part 2: Mercuri 2020_poster, ChPL Evrydsi	44 (38,3)	14 (23,7)	2,35 (1,01; 5,44)*	TAK (p=0,047)
Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej o ≥ 0 pkt.				
SUNFISH Part 2: Mercuri 2020_poster, ██████████	80 (69,6)	32 (54,2)	██████████	TAK (p=0,043)

* wartość parametru OR uzyskana z ChPL Evrydsi oraz zgodna z zaprezentowaną w materiałach od wnioskodawcy. Dane analizowano wykorzystując regresję logistyczną dla całkowitego wyniku początkowego, leczenia i grupy wiekowej

BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), RYS – rysdyplam, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), IS – istotność statystyczna

Poprawa w skali RULM

Wykazano IS różnicę na korzyść RYS względem BSC w zakresie zmiany wyniku w skali RULM względem wartości początkowej w okresie obserwacji wynoszącym 12 mies. (p=0,003).

Tabela 26 Ocena funkcji motorycznych w skali RULM w okresie obserwacji 12 mies.

Źródło	RYS N=119	BSC N=58	MD (95% CI)	IS
Zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej				
SUNFISH Part 2: Mercuri 2020_poster, ChPL Evrydsi	1,61 (0,31)	0,02 (0,43)	1,59 (0,55; 2,62)	TAK (p=0,003)

BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), RYS – rysdyplam MD – różnica średnich, IS – istotność statystyczna

Ponadto w grupie chorych, którzy otrzymywali RYS po 12-miesięcznym okresie stosowania leczenia wyłącznie objawowego wynik całkowity w skali RULM względem skorygowanej wartości początkowej pozostawał do 24 mies. na stałym poziomie. Szczegóły opisano w rozdz. 5.1.1.2 AKL wnioskodawcy.

Poprawa w skali HFMSE

Analiza statystyczna przeprowadzona dla zmiany wyniku w skali HFMSE w czasie 12 miesięcy względem wartości początkowych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy RYS i BSC (wartość p=0,3).

Tabela 27 Ocena funkcji motorycznych w skali HFMSE dla okresu obserwacji 12 mies.

Źródło	RYS N=120	BSC N=60	MD (95% CI)	IS
	LSM (SE)	LSM (SE)		
Zmiana wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowej				
SUNFISH Part 2: Mercuri 2020_poster, ██████████	0,95* ██████████	0,37* ██████████	0,58 ██████████	NIE (p=0,3)

BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), RYS – rysdyplam, LSM metoda najmniejszych kwadratów (ang. least squares methods), SE – błąd standardowy (ang. standard error), MD – różnica średnich, IS – istotność statystyczna

Ponadto w grupie chorych leczonych RYS w okresie 24 miesięcy średni całkowity wynik w skali HFMSE wzrastał w okresie od 12 do 24 miesiąca, osiągając w czasie 24 miesięcy najwyższą od początku trwania leczenia wartość.

Poprawa w skali SMAIS

Analizy samodzielności dokonywali opiekunowie i chorzy w wieku ≥ 12 lat.

Wykazano istotną statystycznie poprawę samodzielności chorych w ocenie opiekunów (p=0,002) w czasie 12 miesięcy względem wartości początkowych w grupie RYS w porównaniu z BSC. W ocenie samych chorych wynik nie osiągnął istotności statystycznej (p=0,18).

Tabela 28 Ocena stopnia samodzielności według skali SMAIS w okresie obserwacji 12 mies.

Źródło	RYS		BSC		MD (95% CI)	IS
	LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku w skali SMAIS względem wartości początkowej – ocena opiekunów						
SUNFISH Part 2: Mercuri 2020_poster, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TAK (p=0,002)
Zmiana wyniku w skali SMAIS względem wartości początkowej – ocena chorych w wieku ≥ 12 lat						
SUNFISH Part 2: Mercuri 2020_poster, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	NIE (p=0,18)

BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), RYS – rysdyplam, LSM – metoda najmniejszych kwadratów (ang. least squares methods), SE – błąd standardowy (ang. standard error), MD – różnica średnich, IS – istotność statystyczna

[Redacted text block]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

SMA typu 1/3 – pacjenci wcześniej leczeni

Wnioskodawca wskazał, że nie zidentyfikował badań, w których oceniana byłaby skuteczność terapii RYS u pacjentów wcześniej leczonych. W ramach badania JEWELFISH zidentyfikowano prezentację Chiriboga 2021 w której zawarto informacje dotyczące skuteczności RYS w populacji pacjentów stosującej uprzednio NUS. Szczegółowe wyniki zmiany wyniku w skali MFM32 zamieszczono w komentarzu do AKL niniejszej AWA, gdyż nie zostały one przytoczone przez wnioskodawcę.

Chorzy ze zdiagnozowanym SMA – pacjenci przedobjawowi

Ocenę skuteczności terapii RYS w populacji pacjentów przedobjawowych przeprowadzono na podstawie badania RAINBOWFISH, które jest w trakcie rekrutacji.

Wyniki badania RAINBOWFISH są dostępne obecnie łącznie dla 12 pacjentów, przy czym wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla tych, którzy byli leczeni RYS przez co najmniej 12 miesięcy (zgrupowane do 20.02.2021 roku).

Ocena funkcji motorycznych w skali HINE-2

Kamienie milowe w rozwoju funkcji motorycznych takich jak: kontrola głowy, siedzenie, obroty i raczkowanie osiągnęło 100% (N=5) chorych biorących udział w badaniu. Poprawę w skali HINE-2 dotyczącej stania osiągnął 1 (20%) pacjent w zakresie stania z podparciem i 4 (80%) pacjentów w zakresie stania bez podparcia. Poprawę w skali HINE-2 dotyczącej chodzenia osiągnął 1 (20%) pacjent w zakresie podbijania się na nogach oraz 4 pacjentów (80%) w zakresie chodzenia bez podparcia.

Tabela 33 Ocena funkcji motorycznych w skali HINE-2 w okresie obserwacji 12 mies.

Źródło	Punkt końcowy		RYS N=5
	HINE-2		n (%)
RAINBOWFISH: Finkel 2021_prez	Kontrola głowy	Utrzymywanie głowy pionowo cały czas	5 (100,0)
	Siedzenie	Obraca się w siadzie	5 (100,0)
	Obroty	Obrót z pleców na brzuch	5 (100,0)
	Raczkowanie	Na rękach i kolanach	5 (100,0)
	Stanie	Stoi z podparciem	1 (20,0)
		Stoi bez podparcia	4 (80,0)
	Chodzenie	Buja się/podbija na nogach	1 (20,0)
		Chodzi bez podparcia	4 (80,0)

HINE – skala Hammsersmith do oceny neurologicznej niemowląt (ang. Hammersmith Infant Neurological Examination), RYS - rysdyplam

Ocena funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND

Podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji wynik maksymalny (tj.: 64 pkt.) w skali CHOP-INTEND uzyskało 4 (80%) pacjentów, 1 pacjent (20%) uzyskał wynik równy 63 pkt. Wszyscy pacjenci (N=5) uzyskali wynik równy co najmniej 60 pkt.

Wyniki dla krótszego niż 12 miesięcy czasu obserwacji znajdują się w rozdz. 7.1.1.1 AKL wnioskodawcy.

Tabela 34 Ocena funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND w okresie obserwacji 12 mies.

Źródło	Punkt końcowy		RYS N=5
	CHOP-INTEND		n (%)
RAINBOWFISH: Finkel 2021_prez	Uzyskanie wyniku ≥ 60 pkt.		5 (100,0)
	Uzyskanie wyniku 64 pkt. (wynik maksymalny)		4 (80,0)
	Uzyskanie wyniku 63 pkt.		1 (20,0)

CHOP INTEND – skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych (ang. the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), RYS - rysydylam

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

SMA typu 1

Ze względu na ograniczenia dotyczące oceny względnego występowania zdarzeń niepożądanych w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania jednoramiennego FIREFISH.

Zgony

W trakcie 24-miesięcznego okresu obserwacji odnotowano 6 zgonów (wynik łączny dla części pierwszej i drugiej badania FIREFISH).

Tabela 35 Częstość występowania zgonów w badaniu FIREFISH dla okresu obserwacji 24 mies.

Punkt końcowy	Badanie	RYS
		n / N (%)
Zgony	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	6 / 58 (10,3)*
	FIREFISH część 2: Darras 2021_prez	3 / 41 (7,3)

*jedno niemowlę zmarło około 3,5 miesiąca po zaprzestaniu leczenia
RYS – rysydylam

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane w czasie 24 miesięcy obserwacji wystąpiły u wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu. U 5 chorych (8,6%) wystąpiło zdarzenie niepożądane zakończone zgonem.

Zdarzenia niepożądane stopnia 3.-5. odnotowano u ok. 59% pacjentów w czasie 24 miesięcy obserwacji. Najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia górnych dróg oddechowych (u ok. 55% chorych), gorączka (u ok. 53% chorych) oraz zapalenie płuc (u ok. 40%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem odnotowano u ok. 14% chorych w czasie 24 miesięcy.

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania i / lub przerwania stosowania leku.

W poniższej tabeli zaprezentowano zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.

Tabela 36 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane	Badanie	RYS n / N (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	58 / 58 (100)
	FIREFISH część 2: Darras 2021_prez	41 / 41 (100)
Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	5 / 58 (8,6)
	FIREFISH część 2: Darras 2021_prez	3 / 41 (7,3)
Zdarzenia niepożądane stopnia 3.-5.	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	34 / 58 (58,6)
	FIREFISH część 2: Darras 2021_prez	25 / 41 (61)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	32 / 58 (55,2)
	FIREFISH część 2: Darras 2021_prez	22 / 41 (53,7)
Zapalenie płuc	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	23 / 58 (39,7)
	FIREFISH część 2: Darras 2021_prez	41 / 19 (46,3)
Zapalenie nosogardzieli	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	12 / 58 (20,7)
	FIREFISH część 2: Darras 2021_prez	7 / 41 (17,1)
Nieżyt nosa	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	10 / 58 (17,2)

Zdarzenia niepożądane	Badanie	RYS n / N (%)
	FIREFISH część 2: Darras 2021_prez	5 / 41 (12,2)
Zaparcia	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	15 / 58 (25,9)
Biegunka	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	12 / 58 (20,7)
Wymioty	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	10 / 58 (17,2)
Gorączka	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	31 / 58 (53,4)
	FIREFISH część 2: Darras 2021_prez	18 / 41 (43,9)
AEs związane z leczeniem	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	8 / 58 (13,8)
	FIREFISH część 2: Darras 2021_prez	7 / 41 (17,1)

AEs – zdarzenia niepożądane, RYS – rysdyplam

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 69% pacjentów podczas 24-miesięcznego okresu obserwacji. U żadnego chorego wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego nie doprowadziło do zakończenia leczenia.

Najczęściej raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zapalenie płuc, które odnotowano u 34,5% chorych. Nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Tabela 37 częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Ciężkie zdarzenia niepożądane	Badanie	RYS n / N (%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	40 / 58 (69,0)
	FIREFISH część 2: Darras 2021_prez	28 / 41 (68,3)
Zapalenie płuc	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	20 / 58 (34,5)
	FIREFISH część 2: Darras 2021_prez	16 / 41 (39,0)
Niewydolność oddechowa	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	5 / 58 (8,6)
	FIREFISH część 2: Darras 2021_prez	3 / 41 (7,3)
Ostra niewydolność oddechowa	FIREFISH część 1 i 2: Darras 2021_poster	3 / 58 (5,2)

RYS – rysdyplam



SMA – pacjenci przedobjawowi

Wyniki badania RAINBOWFISH są dostępne obecnie łącznie dla 12 pacjentów. Z tego względu w niniejszej AWA przedstawiono wyłącznie wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczące zgonów i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa została opisana w rodz. 7.1.2 AKL wnioskodawcy.

Zgony

Podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji w badaniu RAINBOWFISH nie odnotowano żadnego zgonu.

Tabela 43 Częstość występowania zgonów w czasie obserwacji 12 mies.

Źródło	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS	
			n (%)	N
RAINBOWFISH: Finkel 2021_prez	Zgony	Ogółem	0 (0,0)	12
		2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	5
		>2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7

RYS – rysdyplam, SMN2 – białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. survival motor neuron)

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji zgłoszono wystąpienie jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (zapalenia żołądka i jelit o etiologii norowirusowej). Zdarzenie to nie zostało zakwalifikowane jako zdarzenie związane z leczeniem RYS.

Tabela 44 Ocena częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas okresu obserwacji 12 mies.

Źródło	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS	
			n (%)	N
RAINBOWFISH: Finkel 2021_prez	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	1 (8,3)	12
		2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	5
		>2 kopie genu SMN2	1 (14,3)	7

RYS – rysdyplam, SMN2 – białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. survival motor neuron)

Zdarzenia niepożądane

W badaniu RAINBOWFISH podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji zdarzenia niepożądane odnotowano u 83% pacjentów. Zdarzenie niepożądane, które odnotowano u 1 chorego z >2 kopiami genu SMN2 doprowadziło do zmiany dawkowania / przerwania stosowania leku.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: przekrwienie błony śluzowej nosa (ok. 33% chorych ogółem), kaszel (ok. 25% chorych ogółem) oraz ząbkowanie (ok. 25% chorych ogółem).

Tabela 45 Ocena częstości zdarzeń niepożądanych podczas okresu obserwacji 12 mies.

Źródło	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS	
			n (%)	N
RAINBOWFISH: Finkel 2021_prez	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	10 (83,3)	12
		2 kopie genu SMN2	4 (80,0)	5
		>2 kopie genu SMN2	6 (85,7)	7
	Zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do zmiany dawkowania /przerwania stosowania leku	Ogółem	1 (8,3)	12
		2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	5
		>2 kopie genu SMN2	1 (14,3)	7
	Ząbkowanie	Ogółem	3 (25,0)	12
		2 kopie genu SMN2	1 (20,0)	5
		>2 kopie genu SMN2	2 (28,6)	7
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Ogółem	4 (33,3)	12

Źródło	Punkt końcowy	Subpopulacja	RYS	
			n (%)	N
		2 kopie genu SMN2	1 (20,0)	5
		>2 kopie genu SMN2	3 (42,9)	7
	Kaszel	Ogółem	3 (25,0)	12
		2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	5
		>2 kopie genu SMN2	3 (42,9)	7
	Wymioty	Ogółem	3 (25,0)	12
		2 kopie genu SMN2	1 (20,0)	5
		>2 kopie genu SMN2	2 (28,6)	7
	Ból brzucha	Ogółem	2 (16,7)	12
		2 kopie genu SMN2	2 (40,0)	5
		>2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	7
	Biegunka	Ogółem	2 (16,7)	12
		2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	5
		>2 kopie genu SMN2	2 (28,6)	7
	Zapalenie żołądka i jelit	Ogółem	2 (16,7)	12
		2 kopie genu SMN2	1 (20,0)	5
		>2 kopie genu SMN2	1 (14,3)	7
	Gorączka	Ogółem	2 (16,7)	12
		2 kopie genu SMN2	0 (0,0)	5
		>2 kopie genu SMN2	2 (28,6)	7

RYS – rysdyplam, SMN2 – białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. survival motor neuron)

SMA – pacjenci uprzednio leczeni

Zgony

W czasie terapii RYS w II linii leczenia nie odnotowano zgonu u żadnego z uczestnika badania.

Tabela 46 Częstość występowania zgonów u chorych leczonych RYS w II linii leczenia data odcięcia danych: 29.01.2021 r.

Badanie (publikacja)	Wcześniejsze leczenie	
	NUS (N=76*)	Ogółem (N=174)
Zgony ogółem		
JEWELFISH: Chiriboga 2021_prez	0 (0,0)	0 (0,0) / N=173**

* 3 chorych wcześniej leczonych również OLE

**1 chory został wycofany z badania na początku czasu jego trwania

NUS – nusinersen, OLE – olesoksym

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 92% pacjentów ogółem. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 17% chorych).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem wystąpiły u ok. 19% chorych ogółem. Nie odnotowano przypadku wykluczenia z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 14% chorych ogółem.

Tabela 47 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych RYS w II linii leczenia data odcięcia danych: 29.01.2021 r. na podstawie Chiriboga 2021_prez

Zdarzenia niepożądane	Wcześniejsze leczenie	
	NUS (N=76*)	Ogółem (N=174)
Zdarzenia niepożądane		
Zdarzenia niepożądane ogółem	71 (93,4)	159 (91,9) / N=173 [^]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14 (18,4)	30 (17,3) / N=173 [^]
Zapalenie nosogardzieli	7 (9,2)	17 (9,8) / N=173
Nudności	14 (18,4)	20 (11,6) / N=173 [^]
Biegunka	14 (18,4)	19 (11,0) / N=173 [^]
Wymioty	5 (6,6)	14 (8,1) / N=173
Gorączka	17 (22,4)	30 (17,3) / N=173 [^]
Ból głowy	17 (22,4)	30 (17,3) / N=173 [^]
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	19 (25,0)	33 (19,1) / N=173 [^]
Ciężkie zdarzenia niepożądane		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	11 (14,5)	24 (13,8) / N=173 [^]

[^]1 chory został wycofany z badania na początku czasu jego trwania; rysdyplam stosowało 173 chorych

NUS – nusinersen

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

U pacjentów z niemowlęcą postacią SMA do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z produktem Evrysdi należała gorączka (54,8%), wysypka (29,0%) i biegunka (19,4%). U pacjentów z SMA o późniejszym początku do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z produktem Evrysdi należała gorączka (21,7%), ból głowy (20,0%), biegunka (16,7%) i wysypka (16,7%).

Działania niepożądane wymienione wyżej występowały bez możliwości do określenia wzorca klinicznego lub czasowego oraz na ogół ustępowały pomimo kontynuowania leczenia u pacjentów z postacią niemowlęcą SMA i SMA o późniejszym początku.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na zarodek i płód. Pacjenci w wieku rozrodczym powinni zostać poinformowani o ryzyku i muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przynajmniej przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki przez kobiety oraz 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki przez mężczyzn. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Evrysdi należy wykluczyć ciążę u pacjentek w wieku rozrodczym.
- W oparciu o obserwacje z badań na zwierzętach, mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Evrysdi. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Evrysdi należy omówić strategię zachowania płodności z pacjentami płci męskiej w wieku rozrodczym. Wpływ produktu Evrysdi na płodność mężczyzn nie był badany.
- Wpływ produktu leczniczego Evrysdi na strukturę siatkówki obserwowany w badaniach nieklinicznych bezpieczeństwa nie był obserwowany w badaniach klinicznych u pacjentów z SMA. Jednak dane z badań długoterminowych są nadal ograniczone. Z tego względu nie ustalono, jakie jest znaczenie kliniczne tych wyników badań nieklinicznych w dłuższej perspektywie czasowej.
- Dane dotyczące skuteczności leczenia produktem Evrysdi stosowanym u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię genową z genem SMN1, nie są dostępne.
- Produkt leczniczy Evrysdi zawiera izomalt (2,97 mg na ml), 0,375 mg benzoesu sodu na ml, oraz mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 5 mg, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

EMA, FDA, URPL,

Na stronach EMA, URPLWMIPIB oraz FDA nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (produktu leczniczego Evrysdi).

4.3. Komentarz Agencji

Celem przedmiotowej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Evrysdi (rysydylam) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) w porównaniu z BSC oraz nusinersenem.

Analizę kliniczną oparto o wyniki 4 badań: jednego RCT SUNFISH, 3 badań jednoramiennych FIREFISH, JEWELFISH oraz RAINBOWFISH. Ponadto do analizy klinicznej włączono badanie [REDAKTOWANE] dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nusinersenu względem BSC w populacji chorych na SMA w celu przeprowadzenia porównania pośredniego.

Analiza skuteczności

Wnioskodawca w ramach analizy przedstawił wyniki porównań pośrednich: dla RYS vs NUS oraz RYS vs BSC w populacji chorych na SMA typu 1 z wykorzystaniem analizy MAIC [REDAKTOWANE] a także porównanie RYS vs NUS w populacji chorych na SMA typu 2/3 z wykorzystaniem analizy MAIC oraz [REDAKTOWANE]. Porównanie bezpośrednie z komparatorem dostępne było jedynie dla porównania RYS vs BSC – badanie RCT SUNFISH.

- SMA typu 1

[REDAKTOWANE]

- SMA typu 2

Analiza skuteczności przeprowadzona w populacji chorych na SMA typu 2 i 3 wykazała IS różnicę między RYS a BSC, na korzyść RYS w zakresie takich punktów końcowych jak: poprawa funkcji motorycznych w skali MFM32 względem wartości początkowej, zmiany wyniku w skali RULM względem wartości początkowej oraz w skali SMAIS względem wartości początkowej w ocenie opiekunów. Nie odnotowano IS różnic między RYS a BSC w zakresie zmiany wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowej oraz w skali SMAIS względem wartości początkowej (ocena chorych ≥ 12 lat).

[REDAKTOWANE]

- Pacjenci przedobjawowi

Ocenę skuteczności terapii RYS w populacji pacjentów przedobjawowych przeprowadzono na podstawie badania RAINBOWFISH, które jest w trakcie rekrutacji. Kamienie milowe w rozwoju funkcji motorycznych takich jak: kontrola głowy, siedzenie, obroty i rączkowanie osiągnęło 100% (N=5) chorych biorących udział w badaniu. Poprawę w skali HINE-2 dotyczącej stania osiągnął 1 (20%) pacjent w zakresie stania z podparciem i 4 (80%) pacjentów w zakresie stania bez podparcia. Poprawę w skali HINE-2 dotyczącej chodzenia osiągnął 1 (20%) pacjent w zakresie podbijania się na nogach oraz 4 pacjentów (80%) w zakresie chodzenia bez podparcia. Podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji wynik maksymalny (tj.: 64 pkt.) w skali CHOP-INTEND uzyskało 4 (80%) pacjentów, 1 pacjent (20%) uzyskał wynik równy 63 pkt. Wszyscy pacjenci (N=5) uzyskali wynik równy co najmniej 60 pkt.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu FIREFISH w trakcie 24-miesięcznego okresu obserwacji odnotowano 6 zgonów pacjentów z SMA typu 1. W grupie chorych na SMA typu 1 najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia górnych dróg oddechowych (u ok. 55% chorych), gorączka (u ok. 53% chorych) oraz zapalenie płuc (u ok. 40%). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem odnotowano u ok. 14% chorych. Z kolei ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 69% pacjentów. Najczęściej raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zapalenie płuc, które odnotowano u 34,5% chorych.

W badaniu SUNFISH nie odnotowano żadnego zgonu w okresie obserwacji 12 miesięcy w grupie chorych na SMA typu 2 i 3. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem między pacjentami stosującymi RYS a BSC. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie górnych dróg oddechowych, które wystąpiło u ok. 32% pacjentów stosujących RYS (vs 30% pacjentów stosujących BSC). Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic między RYS a BSC w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. W żadnej z grup pacjentów nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

U pacjentów przedobjawowych ze zdiagnozowanym SMA podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji w badaniu RAINBOWFISH nie odnotowano żadnego zgonu, zarówno ogółem, jak i w podgrupach chorych z 2 i >2 kopiami genu SMN2. Podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji zgłoszono wystąpienie jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (zapalenia żołądka i jelit o etiologii norowirusowej). Zdarzenie to nie zostało zakwalifikowane jako zdarzenie związane z leczeniem RYS. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: przekrwienie błony śluzowej nosa (ok. 33% chorych ogółem), kaszel (ok. 25% chorych ogółem) oraz ząbkowanie (ok. 25% chorych ogółem).

W czasie terapii RYS w II linii leczenia nie odnotowano zgonu u żadnego chorego uprzednio leczonego. Zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 92% pacjentów ogółem. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 17% chorych).

Głównym ograniczeniem AKL jest brak badań bezpośrednio porównujących rysdyplam i nusinersen. Ponadto badania dotyczące skuteczności rysdyplamu nadal są w toku, nie zostały również opublikowane w formie pełnotekstowej. Podstawę wnioskowania o skuteczności rysdyplamu w populacji pacjentów z SMA typu 1 stanowi badanie FIREFISH, które jest badaniem jednoramiennym. Zatem brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator z badaniem

SMA typu 1 – badanie jednoramienne FIREFISH

Ze względu na dostępność do danych z dłuższego okresu obserwacji dla badani FIREFISH niż wykorzystane w porównaniach pośrednich, zdecydowano o skrótowym przedstawieniu wyników tego jednoramiennego badania. Wyniki uzyskane dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące przedstawiono w oparciu o doniesienie konferencyjne Darras 2021_poster zawierające łączne wyniki uzyskane u chorych z części 1 badania FIREFISH (kohorta B – dawka zgodna z zarejestrowaną) oraz z części 2 tego badania (data odcięcia 12.11.2020

r.) oraz doniesienie konferencyjne Darras 2021_prez zawierające wyniki wyłącznie z części 2 badania (data odjęcia 12.11.2020 r.).

Ze względu na brak wystarczającej liczby zdarzeń nie oszacowano mediany czasu do wystąpienia zgonu lub konieczności ciągłej wentylacji. Według danych dotyczących przeżycia całkowitego, 92,7% pacjentów w drugiej części badania żyło w 12 mies. leczenia. Według danych dla 1. i 2. części badania FIREFISH 93,1% pacjentów biorących udział w badaniu żyło w 12 mies. leczenia. Przeżycie bez konieczności trwałej wentylacji w 24. mies. obserwacji stwierdzono u 84,4% pacjentów.

Badania wtórne

W procesie wyszukiwania systematycznego wnioskodawca zidentyfikował 2 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność różnych terapii w leczeniu SMA: badanie Wadman 2019 oraz Wadman 2020. Celem przeglądu systematycznego Wadman 2020 było zidentyfikowanie efektów terapeutycznych kreatyny, gabapentyny, hydroksymocznika, nusinersenu, olesoksymu, fenylomaślanu, somatotropiny, hormonu uwalniającego tyreotropinę (TRH), kwasu walproinowego i skojarzenia terapii kwasem walproinowym i acetylo-L-karnityny (ALC) w leczeniu chorych na SMA typu 2 i 3. Autorzy badania wskazali, iż zidentyfikowali badania dotyczące rysdyplamu (JEWELFISH, SUNFISH, RAINBOWFISH), jednakże nie spełniały one kryteriów włączenia do przeglądu (badanie JEWELFISH nie jest badaniem randomizowanym, badanie SUNFISH było badaniem ciągle toczącym się w momencie przygotowywania przeglądu, natomiast badanie RAINBOWFISH nie rozpoczęło się w momencie przygotowywania przeglądu).

Z kolei celem badania Wadman 2019 była ocena efektów terapeutycznych nusinersenu i riluzolu w leczeniu SMA typu 1. Autorzy badania wskazali, że zidentyfikowano również badania dotyczące rysdyplamu (FIREFISH oraz RAINBOWFISH) jednak nie spełniały one kryteriów włączenia badań do przeglądu (badanie FIREFISH nie jest badaniem randomizowanym lub z grupą kontrolną, natomiast badanie RAINBOWFISH nie rozpoczęło się w momencie przygotowywania przeglądu).

Biorąc pod uwagę powyższe w ramach niniejszego raportu odstąpiono od przedstawienia wyników ww. przeglądów, gdyż nie dotyczą one oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii (lek Evrysdi). Skrótową charakterystykę i wyniki ww. badań wtórnych zawiera AKL wnioskodawcy na str. 224-227.

[Redacted content]

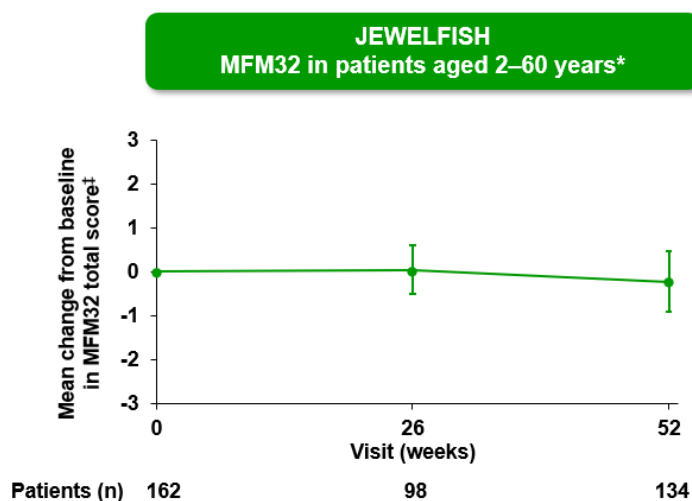
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Wykresy przedstawiające porównanie BSC (naturalny przebieg choroby) vs rysdyplam przedstawiono w rozdziale 12.10.3 AKL wnioskodawcy.

Zastosowanie leku Evrysdi po terapii nusinersenem

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił jedynie wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Evrysdi u pacjentów uprzednio leczonych nusinersenem, zdecydowano o skrótowym przedstawieniu wyników skuteczności w zakresie średniej zmiany w skali funkcji motorycznych MFM-32 na podstawie badania JEWELFISH. Wyniki badania wskazują, że zastosowanie Evrysdi po wcześniejszym leczeniu wiąże się ze stabilizacją w zakresie funkcji motorycznych w skali MFM32 w czasie 12 miesięcy (szczegóły zawiera poniższy wykres).



Rysunek 1. Średnia zmiana w skali funkcji motorycznych MFM-32 po zastosowaniu leku Evrysdi na podstawie badania JEWELFISH u pacjentów wcześniej leczonych nusinersenem w wieku 2-60 lat

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej (AE) i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Evrysdi (ryśdyplam) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) (populację stanowią chorzy z SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starszych, z jedną do czterech kopii genu SMN2 lub z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), efektywności kosztów (CEA) i kosztów konsekwencji odrębnie dla SMA typu 1 i SMA typu 2/3.

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Evrysdi porównano z nusinersenem (NUS) i z najlepszą terapią wspomagającą BSC (ang. *best supportive care*).

Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Biorąc pod uwagę sposób finansowania leku (tj. program lekowy) brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są zbliżone. W niniejszej analizie ekonomicznej przedstawiono zatem wyłącznie wyniki z perspektywy płatnika publicznego. Ponadto wnioskodawca przeprowadził dodatkowy wariant oszacowań z perspektywy społecznej. W ramach niniejszego raportu odstąpiono od przedstawienia wyników z oszacowań z tej perspektywy.

Horyzont czasowy

[Redacted content]

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

Model

[Redacted content]



Rysunek 2. Schemat modelu wnioskodawcy dla populacji z SMA typu 1 (źródło: AE wnioskodawcy)

SMA typu 2/3





[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	



Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy dla populacji z SMA typu 2/3 (źródło: AE wnioskodawcy)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

SMA typu 1

Wnioskodawca w analizie podstawowej dla porównania technologii wnioskowanej z BSC wykorzystał wyniki z badania FIREFISH, a dla porównania z nusinersenem badania ENDEAR i FIREFISH.

W zakresie przeżycia całkowitego w analizie podstawowej wykorzystano dane z badania FIREFISH dla okresu 24 mies., natomiast dla badania ENDEAR dla okresu 12 mies. ze względu na krótszy okres obserwacji.

Dla punktów dychotomicznych (HINE-2 i CHOP-INTEND) wykorzystano dane dla okresu 12 mies.

Analiza podstawowa dla porównania RYS vs NUS i RYS vs BSC została oparta na wynikach analizy MAIC z badań FIREFISH i ENDEAR.

W analizie wykorzystano następujące punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od trwałej wentylacji (EFS) i ocena w skali HINE-2.

SMA typu 2/3

Skuteczność rysdyplamu vs BSC oceniono w badaniu SUNFISH, natomiast względem nusinersenu została oceniona na podstawie badania SUNFISH i badania CHERISH.

Ze względu na brak danych dla dłuższego okresu niż 12 mies. z badania SUNFISH w celu przeprowadzenia porównania z BSC w 24 mies. horyzoncie czasowym, przedstawiono dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby Day 2021_poster).

W analizie podstawowej wykorzystano wyniki porównania RYS vs NUS z wykorzystaniem metody Buchera.

Bezpieczeństwo

Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

SMA typu 1

[Redacted text block]

SMA typu 2/3

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

Dyskontynuacja leczenia

SMA typu 1

[Redacted]

SMA typu 2/3

[Redacted]

Charakterystyka populacji

SMA typu 1

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	

SMA typu 2/3

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono i oceniano następujące różniące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;

- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty hospitalizacji;
- koszty fizjoterapii, rehabilitacji i żywienia;
- koszty świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w opiece długoterminowej;
- koszty wyrobów medycznych;
- koszty leczenia paliatywnego.

Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące.

Średni koszt leczenia pacjenta w modelu oszacowano na podstawie danych pochodzących z [REDACTED]

Koszt i dawkowanie interwencji wnioskowanej

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji administracyjnej lek Evrysdi będzie dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego. Szczegółowe informacje dotyczące wnioskowanej ceny i ceny [REDACTED] zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Koszty rysdyplamu uwzględnione w analizie

Wariant analizy	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, WLF – wysokość limitu finansowania, UCZ – urzędowa cena zbytu

Koszt i dawkowanie komparatorów

Koszt nusinersenu [REDACTED] określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r., [REDACTED]

Tabela 53. Koszty nusinersenu uwzględnione w analizie

Wariant analizy	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF
Bez RSS	-	325 080,00	341 334,00	341 334,00

CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, WLF – wysokość limitu finansowania, UCZ – urzędowa cena zbytu

Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Założenia dotyczące oszacowania pozostałych kosztów zostały przedstawione w poniższej tabeli. [REDACTED]

Tabela 54. Pozostałe koszty przyjęte w analizie podstawowej wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Wysokość kosztu [PLN]				Źródło	
Koszty podania	[REDACTED]				[REDACTED]	
	nusinersen	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszty realizacji programów dla NUS i RYS	Koszt kwalifikacji do programu	RYS vs NUS		Koszt nieróżniący		Zbliżone zapisy ChPL (NUS – 1 dodatkowa wizyta anestezjologiczna)
		RYS vs BSC		Koszt dla RYS – 338,00 PLN		Informator o umowach NFZ*, Uchwała nr 5/2021/IV Rady NFZ – program lekowy B.102
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Informator o umowach NFZ*, Zarządzenie Nr 29/2021/DGL – Diagnostyka w programie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni – 1 rok terapii oraz 2 i kolejny rok terapii – program dla NUS – [REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	Badanie dziennikowe, AWA Spinraza 2017, Informator o umowach NFZ	
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	Świadczenia w ramach PL : Zarządzenie Nr 29/2021/DGL, Uchwała Nr 5/2021/IV Rady NFZ	
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	Hospitalizacje nagłe ze wskazań oddechowych, operacja skoliozy: AWA Spinraza 2017, Zarządzenie nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ (w przypadku więcej niż 1 świadczenia – koszt ważony liczbą hospitalizacji z 2019 r. na podstawie Statystyk NFZ)	
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	BSC – Hospitalizacja planowana: koszt ważony świadczeń na podstawie	

Kategoria kosztów	Wysokość kosztu [PLN]				Źródło	
					Zarządzenia nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ, hospitalizacja nagła: Zarządzenie nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ, Statystyki NFZ	
Koszt fizjoterapii, rehabilitacji ogólnoustrojowej, neurologicznej i żywienia	Fizjoterapia domowa	Fizjoterapia domowa: wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych / Fizjoterapia domowa: porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych		28,87	Badanie dzienniczkowe, AWA Spinraza 2017,	
	Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym	Rehabilitacja dzieci z zaburzeniami wieku rozwojowego w ośrodku/oddziale dziennym (osobodzień)		84,88		
	Rehabilitacja neurologiczna – kategoria I	Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowe w szpitalu - kategoria I / Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowe w zakładzie rehabilitacji leczniczej - kategoria I (osobodzień)		225,60		
	Rehabilitacja neurologiczna – kategoria II	Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowe w szpitalu - kategoria II / Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowe w zakładzie rehabilitacji leczniczej - kategoria II (osobodzień)		128,04		
	Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych	Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych (osobodzień)		90,41		
Koszt świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w opiece długoterminowej	Zespół długoterminowej opieki domowej	Świadczenia w pielęgniarstwie w opiece długoterminowej domowej		29,69		
	Zespół długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie	Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla pacjentów wentylowanych mechanicznie / Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie		158,52		
Koszty wyrobów medycznych**^	Grupa świadczeń dla dzieci i dorosłych***	Typ 1		Typ 2/3		
		Koszt świadczenia dla NFZ	Dopłata pacjenta	Koszt świadczenia dla NFZ	Dopłata pacjenta	

Kategoria kosztów	Wysokość kosztu [PLN]					Źródło
Koszt leczenia paliatywnego	Świadczenie		Waga punktowa	Koszt punktu dla NFZ i w perspektywie wspólnej		Zarządzenie Nr 69/2019/DSOZ Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ
	osobodzień w hospicjum domowym		1,00	53,29		
	osobodzień w hospicjum domowym dla dzieci		1,60	55,95		

*na podstawie Informatora o umowach NFZ przyjęto, iż koszt punktu wynosi 1 PLN

^koszt przeliczono na cykl modelu z wykorzystaniem informacji o okresie użytkowania wyrobu (czas do naliczenia kosztu kolejnego wyrobu) (źródło AWA Evrysdi 2021)

- Modelowanie kosztów

Tabela 55. Koszty zależne od stanu i terapii z perspektywy NFZ dla wariantu podstawowego analizy

Kategoria kosztów*						

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Z uwagi na fakt, iż wniosek obejmuje objęcie refundacją leku Evrysdi w ramach programu lekowego i jest bezpłatny dla pacjenta, wyniki oszacowań z perspektywy NFZ są zbliżone w perspektywie wspólnej.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analiz kosztów użyteczności dla porównania terapii lekiem Evrysdi z NUS i BSC odrębnie dla populacji pacjentów z SMA typu 1 i SMA typu 2/3 z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Tabela 58. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania RYS vs NUS i vs BSC, perspektywa NFZ

Parametr				
	RYS	Komparator	RYS	Komparator
Koszty leków [PLN]				
Całkowite koszty leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekty zdrowotne [QALY]				
Inkrementalne QALY				
ICUR [PLN/QALY]				
Koszty leków [PLN]				
Całkowite koszty leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekty zdrowotne [QALY]				
Inkrementalne QALY				
ICUR [PLN/QALY]				

Parametr				
	RYS	Komparator	RYS	Komparator
Koszty leków [PLN]				
Całkowite koszty leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekty zdrowotne [QALY]				
Inkrementalne QALY				
ICUR [PLN/QALY]				
Koszty leków [PLN]				
Całkowite koszty leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekty zdrowotne [QALY]				
Inkrementalne QALY				
ICUR [PLN/QALY]				

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care), ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RYS – rysdyplam, NUS – nusinersen, QALY – lata życia skorygowane o jakość

[Redacted text block]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

[Redacted text block]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości poprzez przeprowadzenie analizy wartości skrajnych dla parametrów niepewnych. Przeprowadzono również analizę scenariuszy, w ramach której przyjęto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów.

W niniejszej analizie zaprezentowano analizę wrażliwości z perspektywy NFZ, [REDACTED]. Ze względu na obszerność analiz wrażliwości w niniejszej analizie przedstawiono jedynie wybrane scenariusze. Wyniki większości wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 11. AE wnioskodawcy, natomiast wszystkie testowane warianty znajdują się w modelu elektronicznym AE.

Analiza wartości skrajnych

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wartości skrajne parametrów uwzględnionych w modelu dotyczącym SMA typ 1 i SMA typu 2/3. W ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki, które wpływały na co najmniej 10% wzrost lub spadek wyników uzyskanych w wariancie podstawowym (wyniki wskazujące na największy wpływ parametrów zaznaczono pogrubieniem).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli. Pochyloną czcionką oznaczono warianty, które zmieniają wnioskowanie z analizy. [REDACTED]

Wyniki pozostałych wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 11.1 AE wnioskodawcy.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza scenariuszy

[REDACTED] Wyniki pozostałych wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 11.2 AE wnioskodawcy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

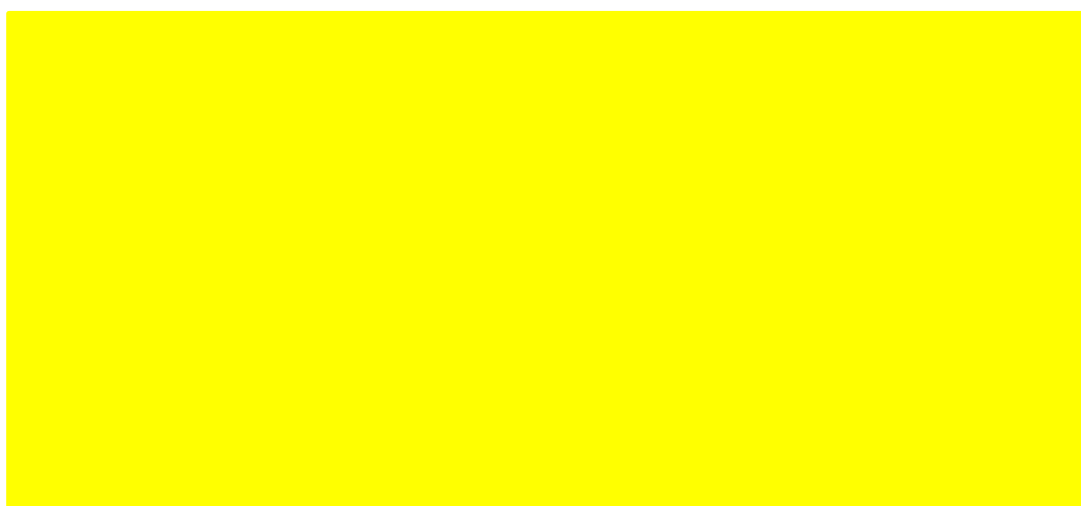
[Redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykonano 1000 iteracji.

[Redacted]

Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.



[Redacted]







5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 62. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii obrał BSC i refundowany ze środków publicznych nusinersen.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	<p>Wnioskodawca w analizach obrał technikę analityczną kosztów użyteczności. Technika ta wydaje się uzasadniona w przypadku pacjentów z objawowym SMA typu 1 dla porównania RYS vs BSC i RYS vs NUS w 1 linii leczenia ze względu na wyniki analizy MAIC, wskazujące na przewagę technologii wnioskowanej nad komparatorami. Niemniej ze względu na fakt, iż dane nie pochodzą z porównania bezpośredniego, a badanie FIREFISH stanowiło badanie jednoramienne i brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator wyniki powyższych analiz należy interpretować z ostrożnością.</p> <p>W przypadku objawowego SMA typu 2/3, dla którego dostępne były dowody bezpośrednie dla porównania RYS vs BSC zastosowanie techniki kosztów użyteczności uznano za zasadne. Natomiast w przypadku porównania RYS vs NUS obrana technika i przyjęte w niej różnice w zakresie skuteczności wydają się podejściem wątpliwym.</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Przeгляд użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony tylko w jednej bazie informacji medycznej – Medline (wyszukiwarka PubMed).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (str. 252-253 analizy ekonomicznej):

SMA typu 1



Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji






Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (str. 252-253 analizy ekonomicznej):

SMA typu 2/3





Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji bez względu na oceniany model

- Z uwagi na rozpoczynający funkcjonowanie Program badań przesiewowych w Polsce, część pacjentów jest obecnie włączana do terapii nusinersenem przed wystąpieniem jakichkolwiek objawów. W pojedynczych przypadkach populacja ta może obejmować również pacjentów z rozpoznaniem SMA typu 4. Wnioskodawca dla leku Evrysdi również zakłada możliwość jego stosowania w populacji przedobjawowej, jednakże w analizie ekonomicznej nie odniesiono się do skuteczności i kosztów związanych z rozpoczęciem terapii w tej grupie pacjentów. W przypadku pacjentów presymptomatycznych należy spodziewać się wyższych wartości współczynnika ICUR (do czasu wystąpienia objawów choroby generowane są koszty związane z terapią, natomiast brak jest dodatkowych efektów zdrowotnych). Takim samym ograniczeniem charakteryzowała się analiza przeprowadzona dla leku Spinraza w 2017 r.
- Zgodnie z ChPL Evrysdi rysydylam przyjmowany jest doustnie, raz na dobę po posiłku. Biorąc po uwagę fakt, iż lek miałby być stosowany przez całe życie pacjenta, codziennie, należałoby w modelu uwzględnić kwestie związane ze stosowaniem się pacjentów do zaleceń (*compliance*). W rzeczywistej praktyce klinicznej poziom *compliance* może być niższy niż 100%, co w konsekwencji może przełożyć się na niższą skuteczność leczenia.
- 
- 
- W analizie kosztów użyteczności nie uwzględniono populacji wcześniej leczonej. Należy zauważyć, iż obecnie w ramach programu lekowego B.102. leczonych jest 731 pacjentów, spośród których 60-70% (zgodnie z opiniami ekspertów Agencji) w przypadku refundacji produktu Evrysdi zmieni terapię. Tymczasem dane kliniczne na temat skuteczności rysydylamu w populacji wcześniej leczonej są ograniczone i wskazują jedynie na stabilność funkcji motorycznych (JEWELFISH).
- 

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (str. 252-253 analizy ekonomicznej):

SMA typu 1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Komentarz analityków Agencji:

[Redacted text block]

SMA typu 2/3

[Redacted text block]

Komentarz analityków Agencji:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Główne ograniczenia analiz wynikają z braku wysokiej jakości danych dotyczących efektywności klinicznej, danych porównawczych, a szczególnie danych długoterminowych, co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników na znacznie dłuższy, niż dostępny w ramach badań, horyzont czasowy. Założenia dotyczące ekstrapolacji danych mają znaczny wpływ na uzyskane wyniki, co przy braku danych dla tego okresu obniża wiarygodność uzyskanych wyników.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**Walidacja wewnętrzna**

Walidację wewnętrzną wnioskodawca przeprowadził poprzez przeprowadzenie analizy wrażliwości,

Walidacja zewnętrzna

- SMA typu 1

- SMA typu 2/3

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności-kosztów (CUA) dla porównania wnioskowanego leku z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. best supportive care) i refundowaną w ramach programu lekowego B.102 substancją czynną – nusinersenem (Spinraza).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Główne ograniczenia analiz wynikają z braku wysokiej jakości danych dotyczących efektywności klinicznej, danych porównawczych, a szczególnie danych długoterminowych, co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników na znacznie dłuższy, niż dostępny w ramach badań, horyzont czasowy. Założenia dotyczące ekstrapolacji danych mają znaczny wpływ na uzyskane wyniki, co przy braku danych dla tego okresu obniża wiarygodność uzyskanych wyników.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu Evrysdi (rysdyplam, RYS) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u pacjentów w wieku 2 miesięcy i starszych, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywy wspólnej (tj. perspektywa płatnika publicznego i perspektywa pacjenta). Perspektywa wspólna jest zbliżona do perspektywy płatnika, gdyż w przypadku zakładanego sposobu finansowania produktu Evrysdi nie dochodzi do współfinansowania leczenia przez pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od stycznia 2022 r. do końca grudnia 2023 r.).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym przyjęto brak refundacji produktu Evrysdi w omawianym wskazaniu, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem Evrysdi będzie finansowana ze środków publicznych.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet (AWB) składa się z wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) oraz minimalnego i maksymalnego. Warianty skrajne skonstruowano przyjmując minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości obejmującą analizę wartości skrajnych i analizę scenariuszy, które zdaniem wnioskodawcy charakteryzują się największą niepewnością i mają największy wpływ na otrzymane wyniki.

Instrument podziału ryzyka

Grupa limitowa

Założono, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Evrysdi zostanie utworzona nowa grupa limitowa. Leku Evrysdi nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych, nie spełnia on bowiem kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego produktu. Ponadto, lek ten ma inną drogę podania (doustnie) niż pozostałe leki, które są stosowane w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni. Założenia dotyczące utworzenia grupy limitowej dla produktu Evrysdi przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego niniejszej analizy (3.1.2.3).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje pacjentów w wieku 2 miesięcy i starszych, z klinicznym rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2. W analizie uwzględniono dwie grupy chorych: nowo diagnozowanych oraz już zdiagnozowanych z SMA.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 68 Liczebność grupy nowo diagnozowanych chorych w zależności od typu SMA*

[Redacted]	[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		

[Redacted text block]

- Chorzy zdiagnozowani z SMA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 69 Liczba chorych zdiagnozowanych z SMA w zależności od typu SMA

[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Udziały w rynku

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Jednocześnie wnioskodawca założył, iż udziały dla wnioskowanej technologii w scenariuszu istniejącym wynoszą 0%.

Natomiast udziały BSC w scenariuszu istniejącym oszacowano zakładając, że terapia ta będzie stosowana u chorych, którzy nie zakwalifikowali się do terapii nusinersenem.

Podsumowanie udziałów w rynku dla chorych nowo diagnozowanych z SMA przedstawia tabela poniżej.

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]									
	[Redacted]					[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Koszty

W analizie w celu porównania kosztów rysdyplamu z nusinersenem i BSC uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty hospitalizacji;
- koszty fizjoterapii, rehabilitacji i żywienia;
- koszty świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w opiece długoterminowej;
- koszty wyrobów medycznych;
- koszty leczenia paliatywnego.

Oszacowania analizy wpływu na budżet wnioskodawcy oparte są na założeniach i modelowaniu analizy ekonomicznej w 2-letnim horyzoncie czasowym. Dane kosztowe przedstawiono w analizie ekonomicznej niniejszej analizy w rozdziale 5.1.2.

Dawkowanie

W oparciu o ChPL Evrysdi i Projekt Programu lekowego B.102 przyjęto, że rysdyplam może być podawany pacjentom w wieku powyżej 2 miesięcy raz dziennie w dawce uzależnionej od masy ciała. Dawkowanie zostało szczegółowo omówione w analizie ekonomicznej w rozdziale 5.1.2.

Parametry populacyjne

Wyjściowe parametry populacyjne, w tym wiek, masę ciała oraz odsetek kobiet w populacji, omówiono w analizie ekonomicznej.

Modelowanie

[Redacted content]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Analizę wnioskodawcy przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną w związku z czym analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników analizy wpływu na budżet jedynie z perspektywy NFZ.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nd	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej znajduje się w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacyjnych, a także przeprowadzono analizę wartości skrajnych i analizę scenariuszy dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy

Komentarz analityków Agencji:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Komentarz analityków Agencji:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Komentarz analityków Agencji:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia AWB według analityków Agencji

[Redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie podstawowej wnioskodawca przedstawił trzy warianty analizy: prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny, w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej. Założenia dotyczące wariantu minimalnego i maksymalnego zostały omówione w ramach opisu oszacowań populacyjnych.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości w postaci analizy wartości skrajnych oraz analizy scenariuszy, które zdaniem wnioskodawcy w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na otrzymane wyniki.

[Redacted]

Wariant minimalny i maksymalny

[Redacted]

Analiza wartości skrajnych

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analiza scenariuszy

[Redacted]

Wydatki inkrementalne w poszczególnych scenariuszach przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted]

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted header row]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Evrysdi (ryśdyplam) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u pacjentów w wieku 2 miesięcy i starszych, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Evrysdi we wskazaniu: leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au/>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/> oraz <https://www.pbs.gov.au.>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 9-10.12.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Evrysdi*, *ridiplam*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji: 1 pozytywną (GBA 2021), 2 pozytywne warunkowo (NICE 2021, CADTH 2021) oraz rekomendacje, w których wydano dwie decyzje pozytywną i negatywną w zależności od charakterystyki populacji docelowej (HAS 2021, PBAC 2021). W rekomendacji pozytywnej wskazuje się, że rysdyplam może być skuteczny u osób przedobjawowych (GBA 2021). Podobne wnioski wysnuła brytyjska Agencja, w której opinii wskazano dodatkowo, że zastosowanie rysdyplamu związane jest z poprawą funkcji motorycznych u pacjentów z SMA typu 1-3. Kanadyjska Agencja pozytywnie oceniła refundację leku Evrysdi m.in. pod warunkiem obniżenia ceny leku oraz pod warunkiem stosowania leku u pacjentów od 2 mies. do 25 lat z udokumentowanymi 2 lub 3 kopiami genu SMN2. Francuska Agencja opublikowała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania rysdyplamu w populacji chorych na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starszych z potwierdzonym klinicznie SMA typu 1, 2 lub 3, natomiast wydała negatywną opinię o finansowaniu rysdyplamu w populacji przedobjawowych chorych na SMA, u których występuje do 4 kopii genu SMN2, z uwagi na brak danych o skuteczności. Z kolei australijska Agencja wydała pozytywną decyzję o refundacji leku Evrysdi w populacji pacjentów z SMA typu 1, 2 lub 3a w wieku ≤18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia oraz negatywną decyzję w populacji chorych na SMA typu 3b w wieku ≤18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia oraz chorych na SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku >18 r.ż.

Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84. Rekomendacje refundacyjne dla terapii lekiem Evrysdi w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021 (Wielka Brytania)	Leczenie pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) 5q od 2 miesiąca życia z kliniczną diagnozą SMA typu 1, 2 lub 3 lub przedobjawowych pacjentów z SMA od 1 do 4 kopii genu SMN2	Rekomendacja pozytywna pod warunkiem spełnienia określonych w umowie kryteriów. Uzasadnienie: SMA jest rzadką genetyczną chorobą oraz istnieje niezaspokojona potrzeba na efektywne leczenie, które spowolni progresję choroby. Kliniczne dowody wskazują, że rysdyplam poprawia funkcje motoryczne u pacjentów chorych na SMA typu 1-3. Istnieją również dowody sugerujące, że leczenie rysdyplamem wpływa na wydłużenie życia u chorych na SMA typu 1 oraz, że rysdyplam może być skuteczny u przedobjawowych chorych na SMA. Nie ma jednak bezpośrednich dowodów porównujących rysdyplam ze standardowym leczeniem pacjentów z SMA typu 1. W rekomendacji wskazano również na niepewność w zakresie skuteczności rysdyplamu w dłuższym okresie, ze względu na brak dowodów. Oszacowania kosztów-efektywności są wyższe niż NICE zazwyczaj uznaje za akceptowalne do finansowania w ramach środków NHS. Dlatego rysdyplam, nie może być zarekomendowany do rutynowego zastosowania. Jednakże z uwagi na niezaspokojoną potrzebę efektywnego leczenia SMA, rysdyplam jest rekomendowany w ramach umowy o zapewnieniu dostępu do leczenia do czasu zgromadzenia danych dotyczących zidentyfikowanych niepewności.
CADTH 2021 (Kanada)	Leczenie pacjentów od 2 miesiąca życia	Rekomendacja pozytywna pod warunkiem spełnienia określonych w rekomendacji kryteriów.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	z rdzeniowym zanikiem mięśni	<p>Lek Evrysdi powinien być refundowany wyłącznie u chorych znajdujących się pod opieką specjalisty w diagnozowaniu i leczeniu SMA, nie powinien być stosowany w skojarzeniu z nusinersenem lub onasemnogenem abeparwovek, a cena wnioskowanego leku powinna zostać obniżona.</p> <p>Evrysdi powinien być refundowany tylko u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> w wieku od 2 do 7 mies. z udokumentowanymi 2 lub 3 kopiami genu SMN2 (dane kliniczne wskazały na poprawę czasu przeżycia oraz umiejętność osiągnięcia kamieni milowych rozwoju przez chorych leczonych RYS w porównaniu z historyczną grupą kontrolną); nieambulatoryjnych w wieku od 8 miesięcy do 25 lat z udokumentowanymi 2 lub 3 kopiami genu SMN2 (dane kliniczne wskazały na poprawę funkcji motorycznych u chorych poddanych leczeniu RYS w porównaniu z placebo). <p>Chorzy niespełniający kryteriów kwalifikacji do leczenia RYS finansowanym ze środków publicznych to zgodnie z zapisami rekomendacji chorzy wymagający ciągłej wentylacji mechanicznej. Wskazano, że w trakcie leczenia RYS ocena korzyści klinicznych powinna zostać przeprowadzona po 12 miesiącach terapii.</p> <p>Według Komitetu RYS powinien być refundowany po cenie nie wyższej niż nusinersen ze względu na niepewność oszacowań przedstawionych w ramach analizy kosztów efektywności u dzieci. Dla osób zdiagnozowanych po okresie dziecięcym RYS został uznany za nieefektywny kosztowo względem BSC nawet po obniżeniu ceny leku.</p> <p>W rekomendacji wskazano, że na podstawie opublikowanej ceny, wpływ na budżet w horyzoncie 3-letni będzie wynosił ponad \$87 mln.</p>
HAS 2021 (Francja)	Chorzy na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starsi, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub chorzy z przedobjawowym SMA i z 1 do 4 kopii genu SMN2	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> HAS opublikował pozytywną rekomendację odnośnie finansowania rysdyplamu w populacji chorych na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starszych z potwierdzonym klinicznie SMA typu 1, 2 lub 3.</p> <p>W treści dokumentu wskazano, że rysdyplam jest lekiem pierwszego wyboru do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> w populacji objawowych chorych na SMA typu 1, jak nusinersen i onasemnogen abeparvovec; w populacji chorych na SMA typu 2 i 3, jak nusinersen. <p>Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w terapii SMA.</p> <p>Wybór spośród dostępnych opcji leczenia powinien uwzględniać wiek chorego (przy czym podkreślono zasadność jak najszybszego rozpoczęcia leczenia), stan chorego, obecność chorób współistniejących oraz dane o tolerancji leku, drogę podania leku, dostępne dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii a także preferencje chorego / rodziny chorego.</p> <p>Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> ze względu na brak danych oraz trudności w ekstrapolowaniu wyników skuteczności rysdyplamu zdecydowano o wydaniu negatywnej rekomendacji w zakresie objęcia rysdyplamu finansowaniem w populacji przedobjawowych chorych na SMA, u których występuje do 4 kopii genu SMN2.</p> <p>W rekomendacji wskazano ponadto, że istnieje niezaspokojona potrzeba kliniczna wśród chorych na SMA związana z brakiem dostępu do leku cechującego się mniej inwazyjną drogą podania.</p> <p>Proponowany sposób odpłatności: 65%</p>
G-BA 2021 (Niemcy)	Chorzy na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starsi, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z 1 do 4 kopii genu SMN2	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>G-BA w ramach oceny dodatkowej korzyści uzyskiwanych przez chorych na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starszych wskazało, że:</p> <ol style="list-style-type: none"> w przypadku chorych na SMA typu 1 uznano, że nusinersen jest właściwym komparatorem i wskazano na dodatkową korzyść z leczenia RYS w porównaniu do leczenia NUS; w przypadku chorych na SMA typu 2 nusinersen jest odpowiednim komparatorem, jednak nie wykazano dodatkowej korzyści z leczenia RYS względem nusinersenu; w przypadku chorych na SMA typu 3, u których możliwe jest zastosowanie NUS, za odpowiedni komparator uznano zarówno NUS, jak i BSC (do decyzji lekarza) i wskazano na brak dodatkowej korzyści dla porównania RYS z tymi komparatorami; w przypadku chorych na SMA typu 3, u których nie jest możliwe zastosowanie NUS, za odpowiedni komparator uznano BSC i wskazano na dodatkową niewymierną korzyść z leczenia RYS w porównaniu do leczenia BSC;

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>5) w przypadku chorych przedobjawowych, u których zidentyfikowano do 3 kopii genu SMN2 za komparator dla RYS uznano NUS i nie wykazano dodatkowej korzyści z leczenia RYS w porównaniu do NUS;</p> <p>6) w przypadku chorych przedobjawowych, u których zidentyfikowano 4 kopie genu SMN2 za komparator dla RYS uznano NUS i BSC oraz wskazano na brak dowodów na uzyskiwanie przez chorych leczonych RYS dodatkowej korzyści zdrowotnej w porównaniu z tymi komparatorami.</p>
PBAC 2021 (Australia)	Chorzy na SMA typu 1, 2 lub 3a w wieku ≤18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> w rekomendacji wskazano na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej związanej z doustną drogą podania rysydylamu. Podkreślono również korzyści związane ze stosowaniem rysydylamy w zakresie redukcji obciążenia związanego z leczeniem (zmniejszenie bólu, stresu lub powikłań pod podaniem dooponowym, jak również brak konieczności dojeżdżania do specjalistycznych ośrodków w celu podania leku). Uznano, że pomimo braku porównania bezpośredniego rysydylamu względem nusinersenu, mniej inwazyjna droga podania RYS wskazuje na korzystniejszy profil bezpieczeństwa u części chorych.</p> <p>Na podstawie wyników analizy MAIC dla porównania rysydylamu względem nusinersenu w populacji chorych na SMA typu 1 sformułowano wniosek o dobrym dopasowaniu populacji, a uzyskane wyniki wykazały przewagę analizowanej interwencji. W rekomendacji zwrócono uwagę, że wyniki analizy MAIC są niepewne oraz na ryzyko błędu systematycznego ze względu na fakt, iż badanie FIREFISH jest badaniem jednoramiennym, jednak ostatecznie PBAC uznał, że dowody przedstawione w tej populacji chorych są wystarczające do określenia skuteczności rysydylamu względem nusinersenu jako nie gorsza.</p> <p>Dokonano również oceny wyników analizy MAIC dla porównania rysydylamu względem nusinersenu w populacji chorych na SMA typu 2 i 3a. Wskazano na fakt, iż w tym przypadku nie udało się w pełni dopasować chorych pod kątem niektórych czynników, które byłyby predyktorem dla wyników. Z tego powodu nie było możliwe oparcie wnioskowania na MAIC, jednak wykazano numeryczną przewagę rysydylamu nad nusinersenem w odniesieniu do odsetków chorych uzyskujących odpowiednią punktację w skali RULM. Ostatecznie sformułowano wniosek, że rysydylam jest nie gorszy od nusinersenu w tej populacji chorych.</p>
	Chorzy na SMA typu 3b w wieku ≤18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia oraz chorzy na SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku >18 r.ż.	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>PBAC nie rekomenduje finansowania rysydylamu w populacji chorych z SMA typu 3b w wieku ≤18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia oraz chorych z SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku >18 r.ż. PBAC zwrócił uwagę na istnienie potrzeby związanej z dostępem do skutecznej metody leczenia dorosłych chorych z SMA. W rekomendacji stwierdzono, że dowody pochodzące z badań klinicznych wykazujących skuteczność rysydylamu w populacji chorych w wieku ≤18 r.ż. z SMA typu 3b. w momencie rozpoczęcia leczenia nie są wystarczające (łącznie 6 chorych, tj. po 3 w każdym ramieniu badania SUNFISH zostało włączonych w populacji chorych na SMA typu 3b). Dla tej subpopulacji ze względu na brak danych klinicznych nie przedstawiono analizy ekonomicznej.</p> <p>Dowody zgromadzone dla populacji chorych z SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku >18 r.ż. przedstawiono dla 22 chorych z badania SUNFISH. PBAC wskazał, że niska liczebność tej populacji stanowiła o braku mocy statystycznej do wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W konsekwencji nie wskazano w sposób jednoznaczny na skuteczność rysydylamu w zakresie opóźnienia lub zapobiegania progresji choroby. W związku z tym, porównanie opłacalności rysydylamu z BSC nie było możliwe.</p> <p>PBAC wskazał, że dla analizowanych populacji oszacowania przedstawione w ramach analizy kosztowej cechują się niepewnością.</p>

Skróty: BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss: Startseite, HAS – Haute Autorité de Santé, NHS – National Health Service, MAIC – porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (ang. matching-adjusted indirect comparisons), NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NUS – nusinersen, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, RULM – poprawiony moduł oceny kończyny górnej (ang. revised upper limb module), RYS – rysydylam, SMA – rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy), białko SMN – białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. survival motor neuron)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.10.2021 r., znak PLR.4500.1268.2021.13.PBO (data wpływu do AOTMiT 12.10.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Evrysdi, rysdyplam, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml, 1, butelka, 80 ml, kod EAN: 07613326029896

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Jako uzasadnienie wnioskodawca zaznaczył, iż lek Evrysdi nie kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej 1185.0, Nusinersen, w której znajduje się lek Spinraza (nusinersen) z uwagi na brak tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń oraz tej samej skuteczności.

Produkt leczniczy Evrysdi nie podlegał ocenie w Agencji, natomiast inny lek stosowany w leczeniu SMA – lek Spinraza (nusinersen) - podlegał ocenie w Agencji kilkakrotnie w tym m.in. w 2017 r. w ramach wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu w programie lekowym „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji wydali pozytywną decyzję pod warunkiem m.in. obniżenia ceny leku.

Ponadto program lekowy B.102 „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” podlegał ocenie w Agencji dwukrotnie w 2018 r. oraz w 2019 r.

Problem zdrowotny

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

Wyróżniamy kilka typów SMA:

- typ I (SMA 1) objawia się we wczesnym niemowlęctwie, a nawet w okresie prenatalnym i jest postacią najcięższą,
- typ II (SMA 2) objawia się w późnym niemowlęctwie, albo wczesnym dzieciństwie, najczęściej między 6. a 18. miesiącem życia. W tej postaci choroby osłabieniu i zanikowi ulegają w pierwszej kolejności mięśnie kłobne (bliższe tułowia), a następnie mięśnie odsiebne (znajdujące się dalej od tułowia).
- typ III (SMA 3) objawia się w wieku dziecięcym i młodzieńczym. W typie SMA 3 obserwuje się ogromne zróżnicowanie nasilenia objawów.
- typ IV (SMA 4) występuje w wieku dorosłym, zwykle w czwartej lub piątej dekadzie życia. W tej postaci przebieg choroby jest najłagodniejszy – zazwyczaj chory doświadcza tylko trudności z chodzeniem.

Rdzeniowy zanik mięśni rozwinię się średnio u jednego na 7000 dzieci urodzonych w Polsce. Rocznie chorobę rozpoznaje się u ok. 50 dzieci. U ok. 35 z nich będzie to postać o ostrym przebiegu, rozpoczynająca się w niemowlęctwie. Na dzień 14 grudnia 2021 roku w Polskim Rejestrze pacjentów z SMA prowadzonym przez Wydział Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego figurowało 841 osób z SMA, z czego 177 pacjentów z SMA typu 1, 228 pacjentów z SMA typu 2, 422 pacjentów z SMA typu 3 oraz 14 pacjentów z SMA typu 4.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Evrysdi (ryscyplam) wskazał lek Spinraza (nusinersen) refundowany w ramach programu lekowego B.102. „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)” Ponadto z uwagi na fakt, iż część pacjentów nie kwalifikuje się do programu lekowego, jako drugi komparator wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

W ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono 1 dokument dotyczący diagnostyki i postępowania terapeutycznego u pacjentów z SMA – Finkel 2018. W wytycznych nie odniesiono się do zastosowania leku

Evrysdi, niemniej należy zauważyć, iż wytyczne zostały opublikowane w 2018 r., podczas gdy lek Evrysdi został dopuszczony do obrotu w 2021 r. W wytyczny wskazano, że lek Spinraza został zatwierdzony zarówno przez FDA, jak i EMA w leczeniu wszystkich typów SMA i stał się komercyjnie dostępny w kilku krajach, jednakże istnieją ograniczenia zastosowania ww. leku takie jak: spełnienie niezbędnych wymogów przez ośrodki z uwagi na drogę podania leku czy też wysoki koszt leczenia.

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni – prof. Maria Mazurkiewczy-Beldzińska (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej) oraz prof. Agnieszka Słowik (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii) – spólnie wskazały, że aktualnie stosowaną technologią medyczną u pacjentów z SMA jest nusinersen (lek Spinraza).

Biorąc pod uwagę powyższe, zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem przedmiotowej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Evrysdi (rysydylam) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) w porównaniu z BSC oraz nusinersenem poprzez porównanie pośrednie.

Analizę kliniczną oparto o wyniki 4 badań: jednego RCT SUNFISH, 3 badań jednoramiennych FIREFISH, JEWELFISH oraz RAINBOWFISH. Ponadto do analizy klinicznej włączono badanie [REDAKTOWANE] dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nusinersenu względem BSC w populacji chorych na SMA w celu przeprowadzenia porównania pośredniego.

Analiza skuteczności

Wnioskodawca w ramach analizy przedstawił wyniki porównań pośrednich: dla RYS vs NUS oraz RYS vs BSC w populacji chorych na SMA typu 1 z wykorzystaniem analizy MAIC [REDAKTOWANE] a także porównanie RYS vs NUS w populacji chorych na SMA typu 2/3 z wykorzystaniem analizy MAIC oraz [REDAKTOWANE]. Porównanie bezpośrednie z komparatorem dostępne było jedynie dla porównania RYS vs BSC – badanie RCT SUNFISH.

- SMA typu 1

[REDAKTOWANE]

- SMA typu 2

Analiza skuteczności przeprowadzona w populacji chorych na SMA typu 2 i 3 wykazała IS różnicę między RYS a BSC, na korzyść RYS w zakresie takich punktów końcowych jak: poprawa funkcji motorycznych w skali MFM32 względem wartości początkowej, zmiany wyniku w skali RULM względem wartości początkowej oraz w skali SMAIS względem wartości początkowej w ocenie opiekunów. Nie odnotowano IS różnic między RYS a BSC w zakresie zmiany wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowej oraz w skali SMAIS względem wartości początkowej (ocena chorych ≥ 12 lat).

[REDAKTOWANE]

- Pacjenci przedobjawowi

Ocenę skuteczności terapii RYS w populacji pacjentów przedobjawowych przeprowadzono na podstawie badania RAINBOWFISH, które jest w trakcie rekrutacji. Kamienie milowe w rozwoju funkcji motorycznych takich jak: kontrola głowy, siedzenie, obroty i raczkowanie osiągnęło 100% (N=5) chorych biorących udział w badaniu. Poprawę w skali HINE-2 dotyczącej stania osiągnął 1 (20%) pacjent w zakresie stania z podparciem i 4 (80%) pacjentów w zakresie stania bez podparcia. Poprawę w skali HINE-2 dotyczącej chodzenia osiągnął 1 (20%) pacjent w zakresie podbijania się na nogach oraz 4 pacjentów (80%) w zakresie chodzenia bez podparcia. Podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji wynik maksymalny (tj.: 64 pkt.) w skali CHOP-INTEND uzyskało 4 (80%) pacjentów, 1 pacjent (20%) uzyskał wynik równy 63 pkt. Wszyscy pacjenci (N=5) uzyskali wynik równy co najmniej 60 pkt.

- Pacjenci wcześniej leczenia

Wyniki badania JEWELFISH wskazują, że zastosowanie Evrysdi po wcześniejszym leczeniu wiąże się ze stabilizacją w zakresie funkcji motorycznych w skali MFM32 w czasie 12 miesięcy (dane przedstawione przez analityków Agencji).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu FIREFISH w trakcie 24-miesięcznego okresu obserwacji odnotowano 6 zgonów pacjentów z SMA typu 1. W grupie chorych na SMA typu 1 najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia górnych dróg oddechowych (u ok. 55% chorych), gorączka (u ok. 53% chorych) oraz zapalenie płuc (u ok. 40%). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem odnotowano u ok. 14% chorych. Z kolei ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 69% pacjentów. Najczęściej raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zapalenie płuc, które odnotowano u 34,5% chorych.

W badaniu SUNFISH nie odnotowano żadnego zgonu w okresie obserwacji 12 miesięcy w grupie chorych na SMA typu 2 i 3. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem między pacjentami stosującymi RYS a BSC. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie górnych dróg oddechowych, które wystąpiło u ok. 32% pacjentów stosujących RYS (vs 30% pacjentów stosujących BSC). Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic między RYS a BSC w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. W żadnej z grup pacjentów nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

U pacjentów przedobjawowych ze zdiagnozowanym SMA podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji w badaniu RAINBOWFISH nie odnotowano żadnego zgonu, zarówno ogółem, jaki i w podgrupach chorych z 2 i >2 kopiami genu SMN2. Podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji zgłoszono wystąpienie jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (zapalenia żołądka i jelit o etiologii norowirusowej). Zdarzenie to nie zostało zakwalifikowane jako zdarzenie związane z leczeniem RYS. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: przekrwienie błony śluzowej nosa (ok. 33% chorych ogółem), kaszel (ok. 25% chorych ogółem) oraz ząbkowanie (ok. 25% chorych ogółem).

W czasie terapii RYS w II linii leczenia nie odnotowano zgonu u żadnego chorego uprzednio leczonego. Zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 92% pacjentów ogółem. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 17% chorych).

Głównym ograniczeniem AKL jest brak badań bezpośrednio porównujących rysdyplam i nusinersen. Ponadto badania dotyczące skuteczności rysdyplamu nadal są w toku, nie zostały również opublikowane w formie pełnotekstowej. Podstawę wnioskowania o skuteczności rysdyplamu w populacji pacjentów z SMA typu 1 stanowi badanie FIREFISH, które jest badaniem jednoramiennym. Zatem brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator z badaniem

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką kosztów użyteczności dla porównania wnioskowanego leku z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. best supportive care) i refundowaną w ramach programu lekowego B.102 substancją czynną – nusinersenem (Spinraza).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Główne ograniczenia analiz wynikają z braku wysokiej jakości danych dotyczących efektywności klinicznej, danych porównawczych, a szczególnie danych długoterminowych, co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników na znacznie dłuższy, niż dostępny w ramach badań, horyzont czasowy. Założenia dotyczące ekstrapolacji danych mają znaczny wpływ na uzyskane wyniki, co przy braku danych dla tego okresu obniża wiarygodność uzyskanych wyników.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Evrysdi (rysdyplam) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u pacjentów w wieku 2 miesięcy i starszych, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2.

[Redacted]



Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji: 1 pozytywną (GBA 2021), 2 pozytywne warunkowo (NICE 2021, CADTH 2021) oraz rekomendacje, w których wydano dwie decyzje pozytywną i negatywną w zależności od charakterystyki populacji docelowej (HAS 2021, PBAC 2021). W rekomendacji pozytywnej wskazuje się, że rysydylam może być skuteczny u osób przedobjawowych (GBA 2021). Podobne wnioski wysnuła brytyjska Agencja, w której opinii wskazano dodatkowo, że zastosowanie rysydylamu związane jest z poprawą funkcji motorycznych u pacjentów z SMA typu 1-3. Kanadyjska Agencja pozytywnie oceniła refundację leku Evrysdi m.in. pod warunkiem obniżenia ceny leku oraz pod warunkiem stosowania leku u pacjentów od 2 mies. do 25 lat z udokumentowanymi 2 lub 3 kopiami genu SMN2. Francuska Agencja opublikowała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania rysydylamu w populacji chorych na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starszych z potwierdzonym klinicznie SMA typu 1, 2 lub 3, natomiast wydała negatywną opinię o finansowaniu rysydylamu w populacji przedobjawowych chorych na SMA, u których występuje do 4 kopii genu SMN2, z uwagi na brak danych o skuteczności. Z kolei australijska Agencja wydała pozytywną decyzję o refundacji leku Evrysdi w populacji pacjentów z SMA typu 1, 2 lub 3a w wieku ≤ 18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia oraz negatywną decyzję w populacji chorych na SMA typu 3b w wieku ≤ 18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia oraz chorych na SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku > 18 r.ż.








12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		
W ramach wszystkich analiz		
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy nie przedstawiono wytycznych refundacyjnych opracowanych przez organizację: PBAC . Jednocześnie ze względu na publikację niemieckich wytycznych refundacyjnych G-BA , zwracam się z prośbą o uwzględnienie powyższych dokumentów w opracowaniu.</p> <p>Ponadto, do oszacowań użyteczności stanu zdrowia wykorzystano taryfy określone algorytmem opisanym w nieaktualnej publikacji Golicki 2015.</p> <p>Dodatkowo, biorąc pod uwagę, że w dniu 29 października 2021 r. ogłoszono nowe obwieszczenie Prezesa GUS z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 (M.P. z 2021 r., poz. 991) zmieniła się wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość), proszę o stosowną korektę obliczeń analizy ekonomicznej .</p>	TAK	Uzupełniono
W ramach analizy klinicznej		
<p>2. Opis metodyki badań, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia pełnego wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Dla części punktów końcowych nie podano informacji o istotności klinicznej różnicy w uzyskiwanych wynikach, w związku z powyższym proszę o uzupełnienie opisów punktów końcowych w tym zakresie.</p>	TAK	Uzupełniono
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>3. AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 150px; margin-top: 5px;"></div>	<div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 150px; margin-top: 5px;"></div>	<div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 150px; margin-top: 5px;"></div>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		
<p>Należy podkreślić, iż na podstawie powyższych porównań w analizie ekonomicznej przeprowadzonej na potrzeby procesu refundacyjnego w Australii dla porównania rysdyplamu (RIS) vs. nusinersen (NUS) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, natomiast w analizie ekonomicznej przeprowadzonej na potrzeby procesu refundacyjnego w Kanadzie dla porównania RIS vs. NUS przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, przy założeniu tożsamej skuteczności klinicznej. W związku z powyższym nie są spełnione kolejne ustępy § 5 oraz zapisy § 6 Rozporządzenia, gdyż analiza wpływu na budżet opiera się na modelowaniu kosztów przeprowadzonym w analizie ekonomicznej.</p> <p>Ponadto wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono niezależnie dla poszczególnych typów SMA, podczas gdy wnioskowany program lekowy nie rozróżnia tych typów i odnosi się ogólnie do pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q potwierdzonym badaniem genetycznym. W związku z powyższym niespełnione są również § 5 ust. 2 pkt 1 i pkt 2 Rozporządzenia. Jednocześnie zasadnym wydaje się rozdzielenie populacji SMA typu II i III w oszacowaniach wstępnych ze względu na różny przebieg choroby w tych podtypach.</p>		
<p>4. AE zawiera przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku, jednakże nie przedstawiono analiz przeprowadzonych w ramach procesu refundacyjnego w innych krajach (§ 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W przedłożonej w dn. 16.09.2021 r. analizie ekonomicznej nie uwzględniono analizy ekonomicznej przeprowadzonej na potrzeby procesu refundacyjnego w Australii, opisanej w dokumencie Public Summary Document (PSD) March 2021 PBAC Meeting oraz analizy ekonomicznej przeprowadzonej na potrzeby procesu refundacyjnego w Wielkiej Brytanii, opisanej w dokumencie Single Technology Appraisal, Rysdyplam for treating spinal muscular atrophy in children and adults [ID1631], Committee Papers (porównanie z BSC).</p>	TAK	Uzupełniono
<p>5. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych jedynie w części populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej nie uwzględniono populacji pacjentów bezobjawowych, którzy zgodnie z analizą problemu decyzyjnego i analizą kliniczną stanowią populację docelową dla wnioskowanej technologii. W związku z powyższym dla tej populacji nie są spełnione kolejne zapisy § 5 Rozporządzenia.</p>	■	
<p>6. Pomimo iż zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>a) oszacowania kosztu stosowania wnioskowanej technologii;</p> <p>b) oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;</p> <p>c) kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej</p>	NIE	<p>Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, w którym wskazał, iż AKL zawiera RCT dowodzący wyższości rysdyplamu nad leczeniem objawowym. Powyższy komparator nie stanowi jednak refundowanego komparatora, który został uwzględniony w analizach wnioskodawcy.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		
<p>o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. (§5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono stosownych oszacowań, wynikających z zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.</p>		
W ramach analizy wpływu na budżet		
 	TAK	
W ramach wskazania źródeł		
<p>8. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zidentyfikować oraz zweryfikować opisanych jako:</p>   <p>Ponadto nie podano danych osobowych ankietowanych ekspertów oraz składu advisory board.</p>	TAK/NIE	Uzupełniono część dokumentacji.
Drugie wezwanie do uzupełnienia		
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>1. Pomimo iż zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>a) oszacowania kosztu stosowania wnioskowanej technologii;</p> <p>b) oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów</p>		

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		
<p>ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;</p> <p>c) ka kulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. (§5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wskazał, iż w związku z wykazaniem znamiennej statystycznie przewagi rysdyplamu w porównaniu z nusinersenem (w porównaniu przeprowadzonym z zastosowaniem metodyki Buchera i MAIC) w ocenie kluczowych punktów końcowych (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od wentylacji, poprawa wyniku w skali CHOP-INTEND), zgodnie z art. 13 ust. 3 i ust. 4 ustawy o refundacji odstąpiono od oszacowania wartości współczynników kosztów-żyteczności (CUR). Jednocześnie w uzupełnieniu wymagań minimalnych jako uzasadnienie dla braku przeprowadzenia odpowiednich oszacowań przedstawiono informację o przeprowadzonym badaniu RCT – SUNFISH, w którym komparator dla wnioskowanej technologii stanowiło BSC.</p> <p>Należy podkreślić, iż ze względu na brak badań RCT wykazujących, w bezpośrednim porównaniu, wyższość technologii wnioskowanej nad refundowanym komparatorem – nusinersenem, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, a podejście wnioskodawcy należy uznać za błędne</p>		

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- Nie załączono informacji o konflikcie interesów ekspertów

Analiza problemu decyzyjnego:

- -

Analiza kliniczna:

- nie przedstawiono wyników skuteczności RYS w populacji pacjentów uprzednio leczonych

Analiza ekonomiczna:

- Nie przedstawiono uzasadnienia ceny

[Redacted content]

Analiza wpływu na budżet:

[Redacted content]

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
FIREFISH (NCT02913482)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482
FIREFISH Part 1 i 2 Darras 2021_poster	Darras B.T., Masson R., Boespflug-Tanguy O. i in., FIREFISH Parts 1 and 2: 24-month safety and efficacy of risdiplam in Type 1 spinal muscular atrophy (SMA), Cure SMA Virtual Research & Clinical Care Meeting, June 9–11, 2021
FIREFISH Part 1 i 2 Servais 2020_poster	Servais L., Bloespflug-Tanguy O., Darras B i in., SMA – THERAPY: P.271 FIREFISH Parts 1 and 2: 12-month pooled safety and efficacy outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA), Neuromuscular Disorders 2020, 30 Supplement 1 (S126)
JEWELFISH Chi iboga 2021_prez	Chir boga C.A., Bruno C., Duong T. i in., JEWELFISH: Safety, pharmacodynamic and exploratory efficacy data in non-naïve patients with spinal muscular atrophy (SMA) receiving treatment with risdiplam, 2021
JEWELFISH Chiriboga 2020_poster	Chir boga C.A., Bruno C., Duong T. i in., JEWELFISH: Safety and pharmacodynamic data in non-naïve patients with spinal muscular atrophy receiving treatment with risdiplam (RG7916), Developmental Medicine and Child Neurology 2021, 63: SUPPL 1 (30)
JEWELFISH (NCT03032172)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172
RAINBOWFISH Finkel 2021_poster	Finkel R.S., Al-Muhaizea M., Farrar M.A. i in., RAINBOWFISH: A study of risdiplam in newborns with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA), Muscular Dystrophy Association Virtual Clinical and Scientific Conference, March 15–18th 2021
RAINBOWFISH Finkel 2021_prez	Finkel R.S., Al-Muhaizea M., Farrar M.A. i in., RAINBOWFISH: A study of risdiplam in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA), 2021
RAINBOWFISH Servais 2021_poster	Servais L., Bertini E., Al-Muhaizea M, RAINBOWFISH: A study of risdiplam (RG7916) in newborns with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA), 25th International Annual Congress of the World Muscle Society, 28th September–1st October 2020
RAINBOWFISH (NCT03779334)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
SUNFISH (NCT02908685)	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685
SUNFISH 2020_poster Day	Day J.W., Anoussamy M., Baranello G. i in., SUNFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in patients with Type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA), 25th International Annual Congress of the World Muscle Society 2020
SUNFISH Mercuri 2018_poster	Mercuri E., Baranello G., Kirschner J., i in., SUNFISH Part 1: Risdiplam (RG7916) treatment results in a sustained increase of SMN protein levels and improvement in motor function in patients with Type 2 or 3 SMA, Presented at the 23rd International Annual Congress of the World Muscle Society, Mendoza, Argentina, October 2–6, 2018
SUNFISH 2021_poster Day	Day J.W., Deconinck N., Mazzone E. i in., SUNFISH Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA), Cure SMA Virtual Research & Clinical Care Meeting, June 9–11, 2021
SUNFISH: Mercuri 2020_poster	Mercuri E., Barisic N., Boespflug-Tanguy O., i in., SUNFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA), Neurology Apr 2020, 94 (15 Supplement) 1260
Wadman 2019	Wadman R.I., van der Pol W., Bosboom W.M.J. i in., Drug treatment for spinal muscular atrophy type I, Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 12, Art. No.: CD006281

Wadman 2020 Wadman R.I., van der Pol W.L., Bosboom W.M.J. i in., Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III, Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1, Art. No.: CD006282

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2021 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Risdiplam <https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0661%20Evrysdi%20Recommendation%20Final.pdf> (data dostępu: 15.12.2021 r.)

Finkel 2018 Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H. i in., Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics, *Neuromuscul Disord.* 2018; 28(3):197-207

GBA 2021 Gemeinsamer Bundesausschuss, https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5065/2021-10-21_AM-RL-XII_Risdiplam_D-663_EN.pdf (data dostępu: 15.12.2021 r.)

HAS 2021 Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19266_EVRYSDI_PIC_AVIS%20DEF_CT19266.pdf (data dostępu: 15.12.2021 r.)

NICE 2021 (final appraisal document) National Institute for Health and Clinical Excellence, Final appraisal document, Risdiplam for treating spinal muscular atrophy in children and adults. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10612/documents/final-appraisal-determination-document-6> (data dostępu: 15.12.2021 r.)

PBAC 2021 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Outcomes march 2021, PBAC MEETING, 2021; <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/risdiplam-psd-mar-2021.pdf> (data dostępu: 15.12.2021 r.)

Pozostałe publikacje

AOPA 2021 Strona internetowa australijskiego Towarzystwa Ortopedyczno Protetycznego, The Australian Orthotic Prosthetic Association, <https://www.aopa.org.au/publications/neuromuscular-orthoses> (data dostępu: 15.12.2021 r.)

ChPL Evrysdi Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrysdi źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.12.2021 r.)

ChPL Spinraza Charakterystyka Produktu Leczniczego Spinraza źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 15.12.2021 r.)

Corrati 2020 Coratti G, Lucibello S, Pera MC, Duong T, Muni Lofra R, Civitello M, et al. Gain and loss of abilities in type II SMA: A 12-month natural history study. *Neuromuscular disorders : NMD.* 2020;30(9):765-71

Fujak 2011 Fujak A., Kopschina C., Forst R., i in., Use of orthoses and orthopaedic technical devices in proximal spinal muscular atrophy. Results of survey in 194 SMA patients, *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2011;6(4):305-11.

Golicki 2015 Golicki D., Niewada M., van Hout B. i in., Interim EQ-5D-5L Value Set for Poland: First Crosswalk Value Set in Central and Eastern Europe, *Value in Health, Volume 4, September 2014, Pages 19-23*

Heul 2019 van der Heul AM, Wijngaarde CA, Wadman R i in., Bu bar Problems Self-Reported by Children and Adults with Spinal Muscular Atrophy, *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(3):361-368

Jedrzejowska 2010 Jedrzejowska M., Milewski M., Zimowski J., i in., Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? *Neuroepidemiology*, 2010, 34(3):152-7

Kirschner 2020 Kirschner J., Butoianu N., Goemans N. i in., European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy, *Eur J Paediatr Neurol.* 2020; 28:38-43

Lloyd 2019 Lloyd AJ, Thompson R, Gallop K, Teynor M. Estimation Of The Quality Of Life Benefits Associated With Treatment For Spinal Muscular Atrophy. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR.* 2019;11:615-22.

Majchrzak-Celińska 2020 Majchrzak-Celińska A., Warych A., Szoszkiewicz M., Rdzeniowy zanik mięśni – onasemnogene abeparvovec i inne opcje terapeutyczne, *Farmacja Polska.* 2020, 76, 1:10-17

NICE TA588 National Institute for Health and Care Excellence. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [TA588]. 2019

Opinia Agencji nr 30/2018 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 (Werdinga-Hoffmanna) (ICD10:G12.0) u pacjentów dorosłych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/124/REK/Rdtl_30_2018.pdf (data dostępu: 15.12.2021 r.)

Opinia Prezesa Agencji nr BP.4320.17.2019.T N Odpowiedź na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem o znaku PLR.4604.1124.2019.PB z dnia 26 września 2019 r. dotycząca przygotowania opinii Prezesa Agencji w zakresie merytorycznej zasadności wprowadzenia zmiany zapisów treści programu lekowego B.102 Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni poprzez umożliwienie podania leku Spinraza (nusinersen) dooponowo przez nakłucie podpotyliczne w przypadku kiedy podanie leku dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego nie jest możliwe. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/248/REK/BP.4320.17.2019_Spinraza.pdf (data dostępu 15.12.2021 r.)

Opinia 197/2018	RP	nr	Opinia Rady Przejrzystości nr 197/2017 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 Werdniga-Hoffmana (ICD10 G12.0). Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/124/ORP/U_28_280_180730_opinia_197_SPINRAZA_nusinersen_G.12.0_RDTL.pdf (data dostępu: 15.12.2021 r.)
Opinia 294/2018	RP	nr	Opinia Rady Przejrzystości nr 294/2017 z dnia 13 listopada 2018 roku w sprawie propozycji nowej treści programu lekowego (w dwóch wariantach – dla populacji do 18 r.ż. oraz w wersji bez ograniczeń wiekowych) dla leku Spinraza (nusinersen). Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/205/ORP/U_42_421_181119_opinia_294_SPINRAZA_nusinersen_31s.pdf (data dostępu 15.12.2021 r.)
Opinia 410/2018	RP	nr	Opinia Rady Przejrzystości nr 410/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD-10 G12.0). Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/185/ORP/U_50_564_opinia_410_Spinraza_RDTL.pdf (data dostępu: 15.12.2021 r.)
Opinia 351/2019	RP	nr	Opinia Rady Przejrzystości nr 351/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności zmian w programie lekowym B102 „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/248/ORP/U_43_450_191028_o_351_rdzeniowy_zanik_miesni_program_lekowy_31s.pdf (data dostępu: 15.12.2021 r.)
Program badań przesiewowych			Program badań przesiewowych na lata 2019 – 2020 https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2022 (data dostępu: 7.12.2021)
Program B.102	lekowy		Program lekowy „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” (ICD-10 G12.0, G12.1) regulowany załącznikiem B.102 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
Raport OT.4320.20.2018			Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie na potrzeby opinii w zakresie propozycji nowej treści programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)” w dwóch wariantach (dla populacji do 18 r.ż. oraz w wersji bez ograniczeń wiekowych) oraz ocena populacji i wpływu na budżet dwóch wariantów oferty złożonej przez Wnioskodawcę w dn. 11.09.2018 r., data ukończenia 06.11.2018 r.
Raport OT.4331.12.2017			Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Raport na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leku Spinraza (nusinersen) w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, analiza weryfikacyjna, OT.4331.12.2017, data ukończenia 8 stycznia 2017 r. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/AWA/191_AWA_4331_12_2017_Spinraza_2018.02_08.pdf (data dostępu: 15.12.2021 r.)
Rekomendacja Prezesa 21/2018			Rekomendacja nr 21/2018 z dnia 16 marca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Spinraza (nusinersen), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiole 5 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/REK/RP_21_2018_Spinraza_TN.pdf (data dostępu: 15.12.2021 r.)
Stanowisko 22/2018	RP		Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2018 z dnia 15 marca 2018 roku w sprawie oceny leku Spinraza (nusinersen) kod EAN: 5713219500975, w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/SRP/U_9_61_180315_stanowisko_22_Spinraza_w_ref.pdf (data dostępu 15.12.2021 r.)
Vill 2019			Vill K., Kolbel H., Schwartz O., i in., One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project, J. Neuromuscul. Dis. 2019, 6(4):503-515
Vuillerot 2013			Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecohard R, Bérard C. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2013;94(8):1555-61.
Wadman 2017			Wadman RI, Stam M, Gjen M i in., Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Apr;88(4):365-367
Wang 2007			Wang C.H., Finkel R.S., Bertini E.S. i in., Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy, J Child Neurol. 2007; 22(8):1027-49
Wijngaarde 2019			Wijngaarde CA, Brink RC, de Kort AS i in., Natural course of scoliosis and lifetime risk of scoliosis surgery in spinal muscular atrophy, Neurology 2019 Jul 9;93(2):e149-e158.

15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] – Evrysdi® (rysydylam) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) – Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 25.11.2021 r.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] – Evrysdi® (rysydylam) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) – Analiza kliniczna, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 25.11.2021 r.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] – Evrysdi® (rysydylam) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) – Analiza ekonomiczna, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 07.12.2021 r.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] – Evrysdi® (rysydylam) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 25.11.2021 r.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] – Evrysdi® (rysydylam) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) – Analiza racjonalizacyjna, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 25.11.2021 r.
- Załącznik 6. Odpowiedź na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.52.2021.AKJ.3 – pismo [REDAKTOWANE] z dnia 29.11.2021 r.
- Załącznik 7. Odpowiedź na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.52.2021.AKJ.17 – pismo [REDAKTOWANE] z dnia 7.12.2021 r.