

Rekomendacja nr 145/2021

z dnia 29 grudnia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Evrysdi (rysdyplam) we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem (ICD-10 G12.0, G12.1)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem (ICD-10 G12.0, G12.1)”, w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie **pod warunkiem:**

1. obniżenia rocznych kosztów rysdyplamu, do poziomu kosztów nusinersenu w rocznej terapii podtrzymującej;
2. ograniczenia populacji docelowej do pacjentów z SMA typu 1, 2, i 3 lub osób przedobjawowych z obecnością do maksimum 3 kopii genu SMN2;
3. wprowadzenia mechanizmu zabezpieczającego budżet płatnika polegającego na zobowiązaniu wnioskodawcę do finansowania terapii wszystkich pacjentów włączonych do leczenia ponad liczbę pacjentów przedstawioną przez wnioskodawcę w scenariuszu podstawowym analizy wpływu na budżet;
4. zintegrowania proponowanego programu lekowego z aktualnie finansowanym programem leczenia SMA nusinersenem.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt Evrysdi (rysdyplam, RYS), nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego jest on 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.

W populacji pacjentów z SMA typu 1, [REDACTED]

Z kolei w grupie pacjentów z SMA typu 2 i 3 wykazano istotną przewagę RYS nad BSC w zakresie punktów końcowych (względem wartości początkowej): poprawa funkcji motorycznych w skali MFM32, zmiany wyniku w skali RULM oraz w skali SMAIS w ocenie opiekunów. Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie zmiany wyniku w skali HFMSE oraz w skali SMAIS (ocena chorych ≥ 12 lat). [REDACTED]

Skuteczność RYS w populacji pacjentów przedobjawowych przeprowadzono na podstawie trwającego badania RAINBOWFISH. Wykazano, że leczenie skutkuje osiągnięciem kamieni milowych rozwoju u wszystkich pacjentów, jak również poprawą w zakresie chodzenia bez podparcia u większości pacjentów (80%). Wiarygodne wnioskowanie na podstawie tego badania jest jednak utrudnione z uwagi na bardzo niewielką populację (5 pacjentów) włączoną do analizy.

Wyniki badania JEWELFISH wskazują, że zastosowanie RYS po wcześniejszym leczeniu wiąże się ze stabilizacją w zakresie funkcji motorycznych w skali MFM32 w czasie 12 miesięcy.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na populacjach pacjentów z SMA typ 1 oraz typ 2/3 nie wykazała istotnych różnic pomiędzy częstością występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy rysdyplamem a nusinersenem. W subpopulacji z SMA typ 1 podczas 24 miesięcznego okresu obserwacji stwierdzono 6 zgonów. Najczęściej występującym, ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zapalenie płuc, które stwierdzono u ponad 30% chorych. W grupie osób z SMA typ 2/3 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem między pacjentami stosującymi RYS a BSC. W żadnej z grup pacjentów nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W ramach porównania pośredniego RYS vs NUS wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem u chorych na SMA typu 2/3. Profil bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów przedobjawowych oraz uprzednio leczonych również był korzystny jednakże ze względu na bardzo ograniczone populacje wnioskowanie jest utrudnione.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej, w [REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej, dotyczy w szczególności

[Redacted]

Ograniczenia analiz wynikają także 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 ich wiarygodność.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Evrysdi (rysdyplam), w tym 2 pozytywne (GBA 2021, Niemcy i NICE 2021, Wielka Brytania);, 1 pozytywną warunkowo (CADTH 2021, Kanada) oraz rekomendacje, w których wydano dwie decyzje pozytywną i negatywną w zależności od charakterystyki populacji docelowej (HAS 2021, Francja; PBAC 2021, Australia).

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

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

W kręgosłupie, w rogach przednich rdzenia kręgowego, znajdują się komórki zwane neuronami ruchowymi, które kontrolują mięśnie szkieletowe. W SMA neurony te przestają przekazywać impulsy do mięśni. Wskutek długotrwałego braku stymulacji mięśnie ulegają zanikowi, czyli atrofii. SMA zaliczane jest do chorób nerwowo-mięśniowych. Najczęstszy typ SMA związany jest z niedoborem białka niezbędnego do przeżycia neuronów ruchowych SMN (survival of motor neuron). Białko to warunkuje przeżycie neuronów, 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.

SMA dzieli się na cztery typy:

- Typ I (SMA 1) – jest postacią najcięższą i występującą najczęściej. Objawia się we wczesnym niemowlęctwie, a nawet w okresie prenatalnym. Niemowlę ma trudności z oddychaniem, ssaniem, przetykaniem 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) – najczęściej objawia się najczęściej między 6. a 18. miesiącem życia. W tej postaci choroby osłabieniu i zanikowi ulegają w pierwszej kolejności mięśnie ksobne (bliższe tułowia), a następnie mięśnie odsiebne (znajdujące się dalej od tułowia). 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);
- Typ III (SMA 3) – objawia się w wieku dziecięcym i młodzieńczym cechując się zróżnicowaniem objawów. Chorzy 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);
- 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).

W Polsce nosicielem mutacji predysponującej do wystąpienia SMA jest co 35. osoba czyli około miliona mieszkańców naszego kraju. Rdzeniowy zanik mięśni rozwinie się średnio u jednego na 7000 urodzonych dzieci. Rocznie chorobę rozpoznaje się u ok. 50 dzieci, a u ok. 35 z nich będzie to postać o ostrym przebiegu. W Polskim Rejestrze pacjentów z SMA prowadzonym przez Wydział Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego figuruje 841 osób z SMA (SMA 1=177 pacjentów; SMA 2=228 pacjentów; SMA 3=422 pacjentów; SMA 4=14), stan na 14 grudnia 2021 roku.

Ankietowani przez Agencję eksperci szacują, że obecna liczba chorych na SMA w Polsce mieści się w zakresie 150-200 (SMA1); 650-750 (SMA2 i SMA3), a liczba nowych zachorowań w ciągu roku: 24-40 (SMA1) i 25-35 (SMA2 i SMA3).

W Polsce etapowo (od kwietnia 2021 r. do jesieni 2022 roku) wdrażany jest program przesiewowych badań noworodków w kierunku SMA. Powyższy program prawdopodobnie wpłynie na wzrost wykrywalności SMA w Polsce.

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 roku życia. Chorzy z SMA typu 2 w większości przypadków dożywają dorosłości. Długość życia osób z łagodną postacią SMA nie odbiega od przeciętnej.

Alternatywna technologia medyczna

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). Wybór komparatora uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Rysdyplam jest modyfikatorem 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 transkrypty mRNA, prowadząc do zwiększonego wytwarzania funkcjonalnego i stabilnego białka SMN.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Evrysdi (rysdyplam) 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.

Wnioskowane w proponowanym programie lekowym „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem (ICD-10 G 12.0, G12.1)” 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. W rozważanym przypadku populacja wnioskowana jest tożsama z zarejestrowanym wskazaniem.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących RYS i NUS przeprowadzono porównanie pośrednie. W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy uwzględniono 4 badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do analizy dla rysdyplamu.

- SUNFISH (Mercuri 2018_poster, Mercuri 2020_poster, Day 2020_poster, Day 2021_poster, NCT02908685, [redacted]) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, fazy 2/3. Interwencją stanowiło podanie rysdyplamu (RYS), komparatorem było najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care; BSC). Populacja obejmowała chorych na SMA typu 2/3. Ogólna liczba pacjentów w części badania włączonej do analizy wynosiła N=180 (RYS n=120; BSC n=60). Okres obserwacji: 12 miesięcy, 24 miesiące dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby.
- FIREFISH (Servais 2020_poster, Darras 2021, Baranello 2021, Servais 2020_poster, NCT02913482, [redacted] Darras 2021_poster, Darras 2021_prez.) – badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne wieloośrodkowe, otwarte, faza 2/3. Interwencją był RYS. Populację stanowili chorzy na SMA typu 1. Liczba pacjentów w części badania włączonej do analizy wynosiła N=41. Okres obserwacji w badaniu: 24 miesiące.
- JEWELFISH (Chiriboga 2020_poster, Chiriboga 2021_prez, NCT03032172, [redacted]) – badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, fazy 2. Interwencją w badaniu był RYS. Populacja to chorzy na SMA uprzednio leczeni. Łączna liczba pacjentów biorąca udział w badaniu wynosiła N=174 w tym grupy pacjentów leczonych uprzednio nusinersenem n=76. Okres obserwacji: [redacted].
- RAINBOWFISH (Finkel 2021_poster, Finkel 2021_prez, Servais 2021_poster, NCT03779334) – badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, faza 2. Interwencją w badaniu był RYS. Populację badaną stanowiły dzieci w wieku do 6 tygodni z przedobjawowym SMA. Liczba pacjentów wynosiła N=12. Wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla pacjentów leczonych RYS przez co najmniej 12 miesięcy n=5. Badanie ma status w toku.

W analizie uwzględniono także badania pierwotne dla nusinersenu:

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SMA typu 2 i 3 RYS vs BSC – porównanie bezpośrednie (SUNFISH)

- Poprawa w skali MFM32 – porównanie RYS i BSC w zakresie zmiany wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej wskazuje na poprawę funkcji motorycznych po zastosowaniu RYS. Wynik osiągnął istotność statystyczną, MD=1,55 (95% CI: 0,30, 2,81; p=0,0156).

Wyniki przeprowadzonego porównania wskazują, że u pacjentów poddanych terapii RYS istotnie statystycznie częściej dochodziło do stabilizacji (zmiana wyniku MFM32 o ≥ 0) i poprawy wyniku (w badaniu SUNFISH zmiana wyniku o ≥ 3 pkt. oznaczała dużą poprawę) w skali MFM32 w porównaniu z grupą kontrolną:

- Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej o ≥ 3 pkt. OR=2,35 (95% CI: 1,01; 5,44; p=0,047).
 - Zmiana wyniku w skali MFM32 względem wartości początkowej o ≥ 0 pkt. [REDACTED]
- Poprawa w skali RULM - wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść RYS względem BSC w zakresie zmiany wyniku w skali RULM względem wartości początkowej, MD = 1,59 (95% CI: 0,55; 2,62; p=0,003).
 - Poprawa w skali HFMSE - analiza statystyczna przeprowadzona dla zmiany wyniku w skali HFMSE względem wartości początkowych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy RYS i BSC. (MD=0,58 (95%CI [REDACTED], p=0,3).

Bezpieczeństwo

SMA typu 1 (FIREFISH)

- Zgony – odnotowano u 10,3% pacjentów (6/58);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane - odnotowano u 69% pacjentów (40/58), najczęściej występowało zapalenie płuc u 34,5% pacjentów.
- Zdarzenia niepożądane - wystąpiły u wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu. 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 - odnotowano u ok. 14% chorych (8/58).

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



SMA typu 2 i 3 RYS vs BSC (SUNFISH)

- Zgony – nie odnotowano zgonów w żadnej z grup.
- Zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
- Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - wykazano 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.

Istotną statystycznie różnicę spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowano jedynie w zakresie zapalenia płuc RD=0,06 (95% CI: 0,001; 0,12) NNH=16 (95%CI: 8; 1 000) przy braku IS parametru OR=4,78 (95% CI: 0,59; 38,68).



SMA – pacjenci przedobjawowi (RAINBOWFISH)

- Zgony - nie odnotowano żadnego zgonu.
- Ciężkie zdarzenia niepożądane - zgłoszono wystąpienie jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (zapalenie żołądka i jelit o etiologii norowirusowej). Zdarzenie to nie zostało zakwalifikowane jako zdarzenie związane z leczeniem RYS.
- 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).

SMA – pacjenci uprzednio leczeni (JEWELFISH: Chiriboga 2021 prez)

- Zgony - nie odnotowano żadnego zgonu.
- 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 - odnotowano u ok. 19% chorych. Nie odnotowano przypadku wykluczenia z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.
- Ciężkie zdarzenia niepożądane - odnotowano u ok.14% chorych.

Informacje na podstawie ChPL

Według ChPL do najczęstszych działań niepożądanych z produktem Evrysdi należą:

- gorączka (54,8%), wysypka (29,0%) i biegunka (19,4%) – pacjenci z niemowlęcą postacią SMA
- gorączka (21,7%), ból głowy (20,0%), biegunka (16,7%) i wysypka (16,7%) - pacjenci z SMA o późniejszym początku.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Evrysdi na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA)

Na stronach EMA, URPL oraz FDA nie znaleziono materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.



Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy klinicznej są związane z następującymi aspektami:

- Brak badań zawierających porównanie bezpośrednie RYS względem NUS;
- Badania rysdyplamu nadal są w toku, dlatego ich wyników nie można jeszcze uznać za ostateczne;
- Brak możliwości wykonania porównania RYS względem NUS w dłuższym okresie obserwacji ze względu na brak wyników dla komparatora w czasie 24 miesięcy;
- 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 [REDACTED]

- 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 (JEWELFISH);
- 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;

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)

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

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Evrysdi (rysydylam) 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).

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona odrębnie dla populacji z SMA typu 1 i SMA typu 2 i 3 techniką kosztów użyteczności w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) oraz aktualnie refundowanym w ramach programu lekowego – nusinersenem (NUS), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). Mając na uwadze sposób finansowania leku (tj. program lekowy) wyniki w obu ww. perspektywach są tożsame. W analizie przyjęto

Uwzględniono i oceniano 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).

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości poprzez analizę wartości skrajnych i analizę scenariuszy oraz analizę probabilistyczną.

Analiza wartości skrajnych

[Redacted text block]

Analiza scenariuszy.

[Redacted text block]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy związane są z następującymi kwestiami:

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

- Brak 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, co może wpływać na obniżenie wiarygodności uzyskanych wyników.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.).

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Obliczenia własne Agencji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

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

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

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Evrysdi (rynsydylam) 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.

Założenia analizy:

- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny, NFZ) oraz dodatkowo perspektywa wspólna: NFZ oraz świadczeniobiorcy. Perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika;
- horyzont czasowy: 2-letni (od stycznia 2022 r. do końca grudnia 2023 r.);
- w celu porównania kosztów RYS z NUS 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);
- liczebność populacji:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości w postaci analizy wartości skrajnych oraz analizy scenariuszy.

Analiza wartości skrajnych

[Redacted text block]

Analiza scenariuszy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia

[Redacted text block]

[redacted] Powyższe założenia przekładają się na niepewność wnioskowania w zakresie wyników BIA.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Rada Przejrzystości (RP) wskazała na zasadność zintegrowania proponowanego programu lekowego z aktualnie finansowanym programem leczenia SMA nusinersenem.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

[redacted]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono tylko jedno wytyczne kliniczne dotyczące farmakoterapii stosowanej w leczeniu SMA (Finkel 2018 – dokument ten stanowi aktualizację wytycznych z 2007 r. Wang 2007). Jednak nie odniesiono się w nich do zastosowania leku Evrysdi, przy czym ww. wytyczne zostały opublikowane w 2018 r., a lek Evrysdi dopuszczono do obrotu w 2021 r.

Ponadto odnaleziono jeden konsensus europejskiego środowiska eksperckiego (Kirschner 2020) 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.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych w zakresie produktu leczniczego Evrysdi (rysydylam; RYS):

- (GBA 2021, Niemcy) pozytywna – w rekomendacji wskazuje się, że RYS może być skuteczny u osób przedobjawowych;
- (NICE 2021, Wielka Brytania) pozytywna - w rekomendacji wskazuje się, że zastosowanie RYS związane jest z poprawą funkcji motorycznych u pacjentów z SMA typu 1-3;
- (CADTH 2021, Kanada) pozytywna warunkowa - w dokumencie wskazuje się jako warunek obniżenia ceny leku oraz stosowania leku u pacjentów od 2 mies. do 25 lat z udokumentowanymi 2 lub 3 kopiami genu SMN2;
- (HAS 2021, Francja) pozytywna/negatywna – w rekomendacji pozytywnie oceniono finansowani RYS w populacji chorych na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starszych z potwierdzonym klinicznie SMA typu 1, 2 lub 3, zaś negatywnie w zakresie finansowaniu RYS w populacji przedobjawowych chorych na SMA, u których występuje do 4 kopii genu SMN2, z uwagi na brak danych o skuteczności;
- (PBAC 2021, Australia) pozytywna/negatywna – w dokumencie pozytywnie ocenia się decyzję o refundacji leku Evrysdi w populacji pacjentów z SMA typu 1, 2 lub 3a w wieku ≤18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia, a negatywnie 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.10.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1268.2021.13.PBO), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Evrysdi (rysdyplam) proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml, 1, butelka, 80 ml, kod EAN: 07613326029896, we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem (ICD-10 G12.0, G12.1)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 145/2021 z dnia 27 grudnia 2021 roku w sprawie oceny leku Evrysdi (rysdyplam) w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem (ICD-10 G12.0, G12.1)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 145/2021 z dnia 27 grudnia 2021 roku w sprawie oceny leku Evrysdi (rysdyplam) w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem (ICD-10 G12.0, G12.1)”
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.52.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Evrysdi (rysdyplam) w ramach programu lekowego: »Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem (ICD-10 G12.0, G12.1)«”. Data ukończenia: 17 grudnia 2021 r.