



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 145/2021 z dnia 27 grudnia 2021 roku
w sprawie oceny leku Evrysdi (ryśdyplam) w ramach programu
lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni ryśdyplamem
(ICD-10 G12.0, G12.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Evrysdi (ryśdyplam), proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml, 1, butelka, 80 ml, kod EAN: 07613326029896, w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni ryśdyplamem (ICD-10 G12.0, G12.1)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem:

- 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. Wprowadzenie cappingu, polegającego na finansowaniu przez wnioskodawcę terapii wszystkich pacjentów włączonych do leczenia ponad liczbę założoną przez wnioskodawcę w analizie podstawowej wpływu na budżet.*
- 4. Zintegrowanie proponowanego programu lekowego z aktualnie finansowanym programem leczenia SMA nusinersenem.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rdzeniowy zanik mięśni (spinal muscular atrophy, SMA) jest chorobą o podłożu genetycznym, w której na skutek mutacji genu SMN1, kodującego białko SMN (survival of motor neuron), dochodzi do jego niedoboru prowadzącego do uszkodzenia neuronów ruchowych, które z kolei skutkuje zanikiem mięśni. Choroba występuje w kilku wariantach związanych z różnicami w zakresie wystąpienia pierwszych objawów klinicznych. Typ 1 SMA związany jest z występowaniem objawów do 6 miesiąca życia i z przeciętną długością życia sięgającą 1-2 lat. Objawy typu 2 SMA pojawiają się nieco później (6-12 miesięcy życia, ale przed 18 miesiącem), dzieci mogą samodzielnie siedzieć, nie osiągają możliwości samodzielnego chodzenia, czas przeżycia w związku z osłabieniem



mięśni oddechowych jest skrócony, ale możliwe jest osiągnięcie dorosłości. W typie 3 SMA objawy pojawiają się po 18 miesiącu życia, dzieci samodzielnie chodzą, jednakże w podtypie 3A (z objawami pojawiającymi się między 18 miesiącem a 3 rokiem życia) dochodzi z czasem do utraty zdolności chodzenia. W podtypie 3B, z późniejszym początkiem objawów utrata zdolności chodzenia pojawia się po kilkunastu latach trwania choroby, czas przeżycia nie odbiega znacząco od średniej populacyjnej. Typ 4, postać dorosłych z objawami pojawiającymi się w 3 dekadzie życia (po 20 roku życia a nawet po 35 roku życia), długość życia nie różni się od średniej populacyjnej.

Rysdyplam jest modyfikatorem składania pre-mRNA genu warunkującego przeżycie motoneuronów 2 (SMN2), który koryguje składanie SMN2, aby zwiększyć włączanie eksonu 7, prowadząc do zwiększonego wytwarzania funkcjonalnego i stabilnego białka SMN. Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego, rysdyplam jest wskazany 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.

Technologią alternatywną, finansowaną ze środków publicznych dla leku Evrysdi (rysdyplam) jest lek Spinraza (nusinersen), który jest refundowany w ramach programu lekowego B.102. „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”.

Dowody naukowe

Dowody kliniczne na skuteczność i bezpieczeństwo Evrysdi pochodzą z 4 badań: jednego RCT SUNFISH, 3 badań jednoramiennych FIREFISH, JEWELFISH oraz RAINBOWFISH.

Analizy przeprowadzono niezależnie dla różnych podtypów SMA. Wszystkie przeprowadzone analizy miały charakter porównań pośrednich za wyjątkiem porównania rysdyplamu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC) w badaniu SUNFISH.

Z kolei w grupie pacjentów z SMA typu 2 i 3 wykazano istotną przewagę rysdyplamu nad BSC w zakresie takich punktów końcowych (względem wartości początkowej) jak: 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).

[REDAKTOWANE]

Skuteczność terapii RYS w populacji pacjentów przedobjawowych przeprowadzono na podstawie trwającego badania RAINBOWFISH. Wykazano, że leczenie skutkuje osiągnięciem kamieni milowych rozwoju u wszystkich pacjentów, jak również poprawę w zakresie chodzenia bez podparcia u większości pacjentów (80%). Niemniej bardzo ograniczona populacja (n=5) włączona do analizy utrudnia wiarygodne wnioskowanie. 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.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na populacjach pacjentów z SMA typ 1 oraz typ 2/3 [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. 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.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Profil bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów przedobjawowych oraz uprzednio leczonych również był korzystny jednakże ze względu na bardzo ograniczone populacje wnioskowanie jest utrudnione. Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących rysdyplam i nusinersen, a część badań miała charakter jednoramienny (FIREFISH w populacji z SMA typu 1).

Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką kosztów użyteczności w porównaniu z BSC oraz aktualnie refundowanym w ramach programu lekowego – nusinersenem. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wydane rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii są zróżnicowane. 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 rekomendacjach pozytywnych 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.

Główne argumenty decyzji

Rada Przejrzystości, biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę medyczną związaną z leczeniem SMA, zwłaszcza w kontekście możliwości stosowania leków o nieinwazyjnej drodze podania, uwzględniając dostępne dane kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne wydane w innych krajach uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne pod warunkami zawartymi w sentencji stanowiska.

Uwagi Rady

Rada uważa za zasadne leczenie jednostce Ministra Zdrowia zajmującej się monitorowanie jakości, wprowadzenie rejestru wszystkich technologii stosowanych u pacjentów z SMA, z coroczną oceną efektywności i kosztów leczenia.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawicieli pacjentów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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