



Krzysztof Adamcewicz  
Prokurent

Maciej Maksymilian Latos  
Prokurent

**Szanowny Pan**  
**Daniel Rutkowski**  
**Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
ul. Przeskok 2,  
00-032 Warszawa

**Wnioskodawca:**  
Roche Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 28  
02-672 Warszawa

Warszawa, dnia 8 kwietnia 2024 r.

**Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego: Evrysdi, rysdyplam, proszek do sporządzania roztworu doustnego - 0,75 mg/ml, 1 butelka; kod EAN 07613326029896 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, nr wniosku R231024365**

Szanowna Pani Prezesie,

W związku z pismem nr OT.423.1.11.2024.9.AKP z dnia 20 marca 2024 r. dotyczącym wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego **Evrysdi, rysdyplam, proszek do sporządzania roztworu doustnego - 0,75 mg/ml, 1 butelka; kod EAN 07613326029896 w programie lekowym „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”,** Roche Polska przesyła swoją odpowiedź wraz z uzupełnionymi analizami HTA stanowiące załączniki do wniosku refundacyjnego dla leku Evrysdi.

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39B

Tel. +48 22 345 1888

Fax +48 22 345 1874

02-672 Warszawa

[www.roche.pl](http://www.roche.pl)

Polska

**I. Uwaga Agencji:** *Uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizach farmakoeconomicznych w scenariuszu aktualnym sytuacji refundacyjnej, która będzie obowiązywała w momencie wydawania przez Agencję rekomendacji, w tym zapisów programu lekowego B.102.FM w brzmieniu opublikowanym w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2024.19). Ponadto proszę o dostosowanie analiz tak, aby były zgodne z zapisami uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Ponadto, ze względu na treść zlecenia Ministra Zdrowia, uprzejmie proszę o wyodrębnienie w analizach oszacowań „skutków klinicznych i ekonomicznych wynikających z wprowadzenia możliwości zamiany leczenia” z terapii nusinersenem na terapię rysdyplamem ze względu na objawy niepożądane w trakcie leczenia nusinersenem lub ze względu na podjęcie takiej decyzji przez lekarza prowadzącego ze względu na potencjalną korzyść terapeutyczną.*

**Odpowiedź Wnioskodawcy:**

W zaktualizowanej wersji raportu wzięto pod uwagę zapisy programu lekowego B.102.FM w brzmieniu opublikowanym w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. W analizie wpływu na system ochrony zdrowia wyniki uwzględniające zmiany w zapisach programu lekowego przedstawiono w ramach dodatkowego scenariusza będącego uzupełnieniem analizy podstawowej. Ponadto analizy będą zgodne z zapisami uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

Należy zauważyć, że skutki kliniczne i ekonomiczne wynikające z wprowadzenia możliwości zamiany leczenia z terapii nusinersenem na terapię rysdyplamem z powodu objawów niepożądanych w trakcie leczenia nusinersenem lub z powodu podjęcia takiej decyzji przez lekarza prowadzącego ze względu na potencjalną korzyść terapeutyczną, zostały już ujęte w przedłożonym raporcie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wprowadzenie możliwości zamiany leczenia z nusinersenu na rysdyplam w tak zdefiniowanych subpopulacjach nie niesie za sobą dodatkowych skutków klinicznych czy ekonomicznych ponad te, które już są obserwowane, ponieważ już teraz istnieje możliwość zamiany leczenia z nusinersenu na rysdyplam w populacji chorych, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia – nie ma powodu, by poszczególne subpopulacje zmieniające leczenie z nusinersenu na rysdyplam traktować w inny sposób.

Warto również podkreślić, iż wyodrębnienie tak precyzyjnie opisanych subpopulacji wynika z potrzeby zdefiniowania w Programie lekowym sytuacji klinicznych, w których w opinii ekspertów klinicznych dokonanie zmiany leczenia z nusinersenu na rysdyplam jest uzasadnione i powinno być możliwe. Nie jest natomiast możliwe tak samo precyzyjne wyodrębnienie w analizach wyników dla tak zdefiniowanych subpopulacji.

Istotne jest jednak, że przedłożone analizy potwierdzają wysoką skuteczność rysdyplamu na podstawie wyników:

1) badania RAINBOWFISH, przeprowadzonego z udziałem chorych przedobjawowych. Uznając wyniki badania RAINBOWFISH za wiarygodne, EMA zdecydowała o zniesieniu ograniczenia wiekowego dla chorych i objęciu wskazaniem rejestracyjnym dla rysdyplamu dzieci od urodzenia a nie jak było pierwotnie, tj. od 2 miesiąca życia;

2) badania JEWELFISH, w którym terapii rysdyplamem zostali poddani chorzy leczeniu uprzednio m.in. nusinersenem, gdzie potwierdzono, że zmiana terapii m.in. z nusinersenu na rysdyplam jest bezpieczna;

3) badań RWE *Hahn 2022* i *Kwon 2022*, z udziałem chorych, którzy zostali poddani wcześniejszej terapii. Wysoki odsetek chorych w tych badaniach otrzymał uprzednio nusinersen. Do zmiany terapii na rysdyplam dochodziło w wyniku braku odpowiedzi lub braku tolerancji, utraty odpowiedzi na leczenie lub nadwrażliwości na OA lub nusinersen czy też braku spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia OA lub nusinersenem, jak również braku możliwości kontynuacji leczenia ze względu na stan zdrowia (np. skolioza o ciężkim nasileniu), ryzyka braku/utraty skuteczności obecnej terapii określone przez lekarza prowadzącego lub pandemię COVID-19. Zidentyfikowano ponadto badanie RWE (publikacja *Cornell 2024*), w którym podobnie jak w badaniach *Hahn 2022* i *Kwon 2022* część uczestników stanowili chorzy uprzednio leczeni nusinersenem. W przypadku tego badania najczęściej decyzja o zmianie terapii z nusinersenu na rysdyplam następowała na skutek problemów z podaniem leku (67% chorych).

W badaniach tych wykazano, że stosowanie terapii z zastosowaniem rysdyplamu nie przyczynia się do pojawienia się nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem i co więcej podkreślono rolę rysdyplamu jako leku, który odpowiada na potrzebę medyczną chorych, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikacji do leczenia OA oraz tych, u których występuje nietolerancja lub niepowodzenie terapii nusinersenem.

Badaniami, które w całości dotyczą chorych, u których dokonano zmiany terapii z NUS na RYS jest badanie RWE *Belancic 2024* oraz badanie *Powell 2024*. Skuteczność i bezpieczeństwo rysdyplamu oceniono u chorych, u których dokonano zmiany terapii po przyjęciu co najmniej 6 dawek nusinersenu w przypadku badania *Belancic 2024* oraz średnio po 28,2 miesiącach leczenia nusinersenem w badaniu *Powell 2024*. Wyniki badania *Belancic 2024* wskazują, że rysdyplam jest nie gorszy pod względem skuteczności od nusinersenu w okresie 12 miesięcy. Co więcej, w badaniu nie odnotowano zgłoszeń dotyczących pogorszenia funkcji oddechowych, pogorszenia karmienia ani zgonów. Nie zidentyfikowano również żadnych znaczących zagrożeń w zakresie bezpieczeństwa – profil bezpieczeństwa oceniono jako akceptowalny i zgodny z ChPL. Zgodnie z wnioskiem przedstawionym przez autorów publikacji, możliwość zmiany terapii z NUS na RYS poprawi jakość i standard opieki nad chorymi na SMA. Podkreślono także, że szczególnie istotne dla poprawy funkcjonowania opieki farmakologicznej nad chorymi na SMA jest umożliwienie przechodzenia chorych z nusinersenu na inne leki z powodów klinicznych czy osobistych. W publikacji tej zwrócono także uwagę, że powodami zmiany leczenia z NUS na RYS były trudności z wykonaniem nakłucia lędźwiowego/ból (41,2%), ból głowy po nakłuciu lędźwiowym (11,8%), preferencje dotyczące stosowania, prośba rodziców (5,9%) i nieokreślone (41,2%). Jest to spójne z wynikami badania *Powell 2024*, w którym wskazano, że większość chorych, która zmieniła leczenie z nusinersenu na rysdyplam jest zadowolona ze zmiany terapii, a głównym czynnikiem wpływającym na zadowolenie chorych jest zmiana na doustną formę podawania rysdyplamu.

Podsumowując, całokształt danych przedstawionych w przedłożonych analizach obejmuje również subpopulacje wskazane przez ekspertów klinicznych.

**II.1 Uwaga Agencji:** *Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie:

a) [REDACTED]

b) W APD nie uwzględniono rekomendacji refundacyjnych ZIN 2022 oraz PHARMAC 2023.

Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach opisu rekomendacji refundacyjnych NICE 2023, GBA 2024, IQWiG 2023 oraz ZIN 2023, a także dowodów naukowych i wytycznych klinicznych opublikowanych po 30.10.2023 r.

### **Odpowiedź Wnioskodawcy**

ad. a) [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo, w tym samym rozdziale wykorzystano również dane pochodzące z innych źródeł, m.in. Rządowego Programu Badań Przesiewowych w Polsce na lata 2023-2026, Bodzioch 2022, Jędrzejowska 2023, Łusakowska 2022. [REDACTED]

[REDACTED]

ad. b) W odpowiedzi na prośbę Analityków Agencji APD została uzupełniona o wskazane rekomendacje (Załącznik nr 1). Nie zidentyfikowano natomiast wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na SMA opublikowanych po 30.10.2023 roku. Analogiczna informacja została przedstawiona w opracowaniu

AOTMiT nr OT.422.1.8.2024 z 14 lutego 2024 roku dotyczącym zastosowania onasemnogen abeparwoweku, nusinersenu oraz rysdyplamu we wskazaniach opisanych w projekcie Programu lekowego. Ponadto dokonano uzupełnienia dowodów naukowych w ramach Analizy klinicznej (Załącznik nr 2).

### **III.2 Uwaga Agencji** *AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Według APD (s. 56) „Ograniczenie wiekowe populacji chorych kwalifikujących się do terapii rysdyplamem w ramach obowiązującego Programu lekowego wynika z pierwotnych zapisów ChPL Evrysdi. Aktualne brzmienie wskazania rejestracyjnego nie obejmuje ograniczenia wiekowego populacji, które wykluczało z leczenia dzieci poniżej 2. miesiąca życia.” W APD nie przedstawiono jednak informacji, jaka była przyczyna zmiany zapisów w ChPL Evrysdi.*

### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Przytoczony przez Analityków Agencji zapis Rozporządzenia odwołuje się do wymaganego tym dokumentem w APD opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego zdefiniowane dane epidemiologiczne (współczynnik zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku). Jednocześnie w wyjaśnieniu sformułowany został zarzut o braku informacji na temat zmiany zapisów w ChPL, a więc nie dotyczy on wskaźników epidemiologicznych.

W odpowiedzi na uwagę Analityków Agencji Wnioskodawca pragnie wyjaśnić, że pierwszy wniosek refundacyjny dotyczący produktu leczniczego Evrysdi® dotyczył populacji chorych zdefiniowanej zgodnie z ówczesnym, pierwotnym brzmieniem wskazania rejestracyjnego, tj. chorych na SMA w wieku 2 miesięcy i starszych.

Następnie, zgodnie z komunikatem CHMP, decyzją z 20 lipca 2023 roku zarekomendowano zmianę brzmienia wskazania rejestracyjnego, polegającą na wykreśleniu ograniczenia wiekowego. W wyniku tej decyzji populacja rejestracyjna dla rysdyplamu została poszerzona o chorych przedobjawowych w wieku poniżej 2 miesiąca życia. Rozszerzenie wskazania o leczenie pacjentów w wieku poniżej 2 miesięcy nastąpiło na podstawie wyników wielośrodkowego badania BN40703 (RAINBOWFISH), mającego na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa stosowania, farmakokinetyki i farmakodynamiki rysdyplamu u niemowląt w wieku od urodzenia do 6 tygodni, u których postawiono genetyczną diagnozę SMA, ale jeszcze nie wystąpiły u nich objawy choroby. EMA uzasadniła zmianę wskazania rejestracyjnego silną niezaspokojoną potrzebą medyczną w postaci braku dostępu do kolejnej, skutecznej terapii dla najmłodszych chorych na SMA. Rysdyplam w postaci doustnej daje możliwość natychmiastowego rozpoczęcia leczenia, co u pacjentów przedobjawowych jest szczególnie ważne, a czego nie gwarantują pozostałe dostępne terapie.

APD została uzupełniona o odpowiednie wyjaśnienie (Załącznik nr 1).

### **III.3 Uwaga Agencji:** *Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W przeprowadzonej analizie klinicznej nie wyodrębniono wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji docelowej, tj. pacjentów poniżej 2. miesiąca życia, a także pacjentów, u których rysdyplam został zastosowany po uprzedniej terapii nusinersenem, w trakcie której wystąpiły objawy niepożądane lub u których*

*decyzja o zmianie leczenia z nusinersenu na rysdyplam została podjęta przez lekarza prowadzącego ze względu na potencjalną korzyść terapeutyczną.*

#### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Wnioskodawca zdefiniował populację docelową jako zgodną z aktualną wersją ChPL Evrysdi®, tj. chorych na SMA 5q z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii SMN2. Dodatkowo, charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami uzgodnionego Programu lekowego.

Należy podkreślić, iż wyodrębnianie populacji chorych w podziale na kategorie wiekowe (wiek poniżej 2. miesiąca życia), a nie w podziale na obraz kliniczny oraz wynik badania genetycznego nie jest zasadne. Celem wniosku refundacyjnego jest poszerzenie populacji chorych, u których rysdyplam będzie mógł zostać zastosowany. W latach 2021-2022 wdrożono w Polsce program badań przesiewowych noworodków pod kątem SMA, który umożliwia wdrożenie leczenia u dzieci przed wystąpieniem objawów choroby. Zatem, **objęcie refundacją chorych poniżej 2. miesiąca życia w praktyce oznacza, że u noworodków, u których w wyniku badania przesiewowego zostanie zdiagnozowane SMA, wybór leczenia nie będzie już ograniczony wyłącznie do onasemnogenu abeparwówek i nusinersenu a będzie obejmował również rysdyplam. Jest to zatem etap, w którym należy mówić o populacji chorych przedobjawowych i właśnie tej populacji zasadniczo dotyczy wnioski refundacyjny.**

Odrębną kwestię stanowi wyodrębnienie subpopulacji chorych, u których rysdyplam został zastosowany po uprzedniej terapii nusinersenem, w trakcie której wystąpiły objawy niepożądane lub u których decyzja o zmianie leczenia z nusinersenu na rysdyplam została podjęta przez lekarza prowadzącego ze względu na potencjalną korzyść terapeutyczną. Wyodrębnienie tych subpopulacji jest wynikiem potrzeby doprecyzowania w Programie lekowym sytuacji klinicznych, w których eksperci kliniczni uznają za zasadne dokonanie zmiany terapii z nusinersenu na rysdyplam. Przedstawione w Analizie klinicznej dane pochodzące z badań RWE, w których uczestniczyli chorzy uprzednio poddani terapii nusinersenem wskazują na uzyskiwanie przez tych chorych wymiernych korzyści zdrowotnych po zmianie terapii na rysdyplam.

#### **III.4 Uwaga Agencji:**

*Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia charakterystyki grupy osób badanych (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Charakterystyka badań nie zawiera informacji o odsetku pacjentów w wieku poniżej 2. miesiąca życia.*

#### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Jak wskazano powyżej, nie jest zasadne wyodrębnianie subpopulacji chorych w wieku poniżej 2 miesiąca życia w sytuacji, kiedy **w istocie problem decyzyjny w zakresie wyboru terapii dotyczy ogółem chorych przedobjawowych**, zidentyfikowanych w wyniku badania przesiewowego noworodków.

**Analiza kliniczna zawiera wyniki pochodzące z pełnego programu badawczego dla rysdyplamu, który obejmuje również badanie RAINBOWFISH, do którego włączane były dzieci od 1 dnia do 6 tygodni. Ostatecznie w badaniu uczestniczyły dzieci, u których mediana wieku wynosiła 25 dni (zakres: 16-41**

dni). Charakterystyka chorych z badania RAINBOWFISH została szczegółowo zaprezentowana w przedłożonej dokumentacji. Warto również podkreślić, że **zniesienie ograniczenia wiekowego przez EMA i tym samym zmiana brzmienia wskazania rejestracyjnego zostało przeprowadzone na podstawie wyników badania RAINBOWFISH.**

**IV.5 Uwaga Agencji:** *Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego w ramach analizy klinicznej w populacji pacjentów bezobjawowych, podstawę analizy ekonomicznej dla tej populacji powinna stanowić analiza kosztów-konsekwencji. Analizę minimalizacji kosztów można przeprowadzić jedynie w przypadku wykazania równej skuteczności porównywanych terapii. Przedstawione w ramach analizy klinicznej dowody naukowe w tej subpopulacji nie umożliwiają wnioskowania o terapeutycznej równorzędności rysdyplamu i komparatorów, a co za tym idzie nie ma podstaw do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.*

**Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Zaktualizowaną wersję analizy ekonomicznej uzupełniono dodatkowo o analizę kosztów-konsekwencji.

**IV.6 Uwaga Agencji:** *Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie:*

*a) W analizie dotyczącej populacji pacjentów poniżej 2. miesiąca życia nie uwzględniono ponoszonych strat leku rysdyplam, wynikających z konieczności przygotowania jednorazowo większej ilości produktu leczniczego Evrysdi niż należy podać jednemu pacjentowi. Zgodnie z ChPL Evrysdi przygotowany roztwór leku należy zużyć w ciągu 64 dni (w przypadku przechowywania w lodówce), a niewykorzystany lek zutylizować. Według założonego dawkowania u noworodków wykorzystanie pierwszej pełnej butelki leku Evrysdi (60 mg) następuje powyżej 64 dni.*

*b) W analizie nie wyjaśniono w jaki sposób uwzględniono w modelu AE zmianę zapisów uzgodnionego programu lekowego, tj. możliwość zamiany leczenia z terapii nusinersenem na terapię rysdyplamem u pacjentów, u których wystąpiły objawy niepożądane lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta.*

*c) [REDACTED]  
[REDACTED] (patrz punkt 1a).*

**Odpowiedź Wnioskodawcy:**

*ad. a) W zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej oszacowano dodatkowy wariant analizy scenariuszy, w ramach którego testowano uwzględnienie potencjalnych strat poprzez przyjęcie minimalnego zużycia rysdyplamu na poziomie 30 mg w skali miesiąca w formule, na podstawie której wyznacza się wielkość dawki, a w konsekwencji koszt leku (30 mg na miesiąc pozwala uwzględnić ewentualne straty leku z butelki zawierającej 60 mg rysdyplamu, które powinny być zużyte w ciągu ok. 2 miesięcy od sporządzenia).* [REDACTED]

[Załącznik nr 3].

ad. b) Należy zauważyć, że zmiana zapisów o możliwości zamiany leczenia z nusinersenu na rysdyplam z powodu objawów niepożądanych lub podjęcia takiej decyzji przez lekarza prowadzącego ze względu na potencjalną korzyść terapeutyczną, nie niesie za sobą konieczności oszacowania dodatkowych wyników analizy ponad te, które zostały przedstawione w już przedłożonym raporcie. Wyniki kliniczne w zakresie skuteczności uwzględnione w modelach ekonomicznych odzwierciedlają charakterystykę wymienionych wyżej subpopulacji.

**IV.7 Uwaga Agencji:** *W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Ponieważ w ramach analizy klinicznej w populacji pacjentów bezobjawowych nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, należy również w tej populacji oszacować cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji).*

**Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej zgodnej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji dla wymienionej w uwadze populacji przedstawiono w już przedłożonej analizie ekonomicznej w rozdziale 8.3 w tabeli o nazwie „Wyniki analizy CUR – przedobjawowe rozpoznanie SMA”.

**V.8 Uwaga Agencji:**

*BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):*

*Wyjaśnienie:*



a) Model BIA nie uwzględnia części zapisów uzgodnionego programu lekowego, m.in. możliwości zamiany leczenia z terapii nusinersenem na terapię rysdyplamem u pacjentów, u których wystąpiły objawy niepożądane lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta.

b) W oszacowaniach nie uwzględniono strat leku rysdyplam wynikających z konieczności przygotowania jednorazowo większej ilości roztworu leku niż zostanie zużyte w ciągu 64 dni u pacjenta poniżej 2. miesiąca życia (patrz punkt 6a).

c) W analizie BIA przyjęto założenie, że kosztami różniącymi są jedynie koszty leków oraz koszty ich podania, natomiast w analizie ekonomicznej jako koszty różniące w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 wymieniono koszty: przepisania leków, diagnostyki, monitorowania, oceny skuteczności leczenia, hospitalizacji, kwalifikacji chorych do programu lekowego, wyrobów medycznych, leczenia paliatywnego, fizjoterapii, rehabilitacji i żywienia, świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w opiece długoterminowej. W związku z powyższym istnieje niespójność w założeniach pomiędzy AE a BIA.

d) [REDACTED]

#### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

ad. a) Wspomniane w uwadze w punkcie a zapisy uzgodnionego programu lekowego zostały ujęte w już przedłożonej analizie BIA. [REDACTED]

ad. b) W zaktualizowanej wersji analizy BIA oszacowano dodatkowy wariant analizy scenariuszy, w ramach którego testowano uwzględnienie potencjalnych strat poprzez przyjęcie minimalnego zużycia rysdyplamu na poziomie 30 mg w skali miesiąca w formule, na podstawie której wyznacza się wielkość dawki, a w konsekwencji koszt leku (30 mg na miesiąc pozwala uwzględnić ewentualne straty leku z butelki zawierającej 60 mg rysdyplamu, które powinny być zużyte w ciągu ok. 2 miesięcy od sporządzenia). [REDACTED]

[REDACTED] (Załącznik nr 4).

ad. c) Należy zauważyć, że wyniki analizy BIA opierają się na modelu przepływu chorych w programie lekowym. W ramach tego modelu szacuje się liczbę chorych leczonych poszczególnymi terapiami w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego analizy, a następnie liczebności te przemnaża przez miesięczny koszt danej kategorii kosztowej (ewentualnie roczny, jeśli koszt przemnaża się przez średnią liczbę chorych w skali roku). W przypadku analizy ekonomicznej dla populacji chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 zbudowano natomiast modele, w ramach których analizuje się ścieżkę leczenia pojedynczego chorego, który z różnym prawdopodobieństwem może w danym cyklu modelu znajdować się na określonym etapie leczenia w zależności od stosowanej terapii (ze względu na zróżnicowaną ich skuteczność), co wiąże się z poniesieniem różnej wysokości kosztów (w tym innych niż koszt leku czy podania leku). W analizie wpływu na budżet te inne niż koszt leku czy podania leku kategorie kosztowe tak naprawdę nie mają realnego wpływu na wyniki

inkrementalne, dlatego też zaliczono je do grona kosztów nieróżniących. Należy zauważyć, że choćby koszty związane z monitorowaniem czy kwalifikacją do leczenia w programie lekowym są takie same dla wszystkich bez względu na stosowaną terapię i przemnożenie odpowiednich ryczałtów przez takie same liczby chorych w scenariuszu istniejącym oraz nowym spowodowałoby uzyskanie zerowego kosztu inkrementalnego w przypadku tych kategorii. Model obliczeniowy analizy BIA wykazuje pewną analogię do modelu dla chorych z przedobjawowym rozpoznaniem SMA, gdzie również uwzględniono tylko koszty leku i podania leku (pozostałe kategorie kosztowe przy tych samych krzywych skuteczności leczenia wykazywały brak wpływu na wyniki inkrementalne analizy). Ze względu na swoją specyfikę model obliczeniowy BIA nie wymaga naliczania dodatkowych kategorii kosztowych, ponieważ liczba chorych z rozpoznaniem danego typu SMA leczonych w programie lekowym jest taka sama w obu rozpatrywanych scenariuszach (istniejącym oraz nowym), a zatem realnie w praktyce różniącym kosztem staje się tylko koszt leku oraz jego podania.

**VI.9 Uwaga Agencji:** *Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).*

**Odpowiedź Wnioskodawcy:**

**Dodatkowa prośba:**

*Ponadto proszę o uwzględnienie aktualizacji zapisów ustawy o refundacji, w tym zapisów dotyczących kwoty odpłatności dla pacjenta, ustalania urzędowej marży hurtowej i urzędowej marży detalicznej. Uprzejmie proszę o uwzględnienie zapisów, które będą obowiązywały w momencie wydawania przez Agencję rekomendacji, tj. w maju 2024 r.*

**Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Przedłożone analizy zawierają wspomniane w uwadze zaktualizowane zapisy ustawy o refundacji.

Z poważaniem,

Załączniki:

Załącznik nr 1 Analiza problemu decyzyjnego

Załącznik nr 2 Analiza kliniczna

Załącznik nr 3 Analiza ekonomiczna

Załącznik nr 4 Analiza wpływu na budżet

Załącznik nr 5 Analizy w wersjach zaczernionych

Załącznik nr 5 Pliki przekraczające limit SOLR