



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Evrysdi (rysdyplam)**

we wskazaniu:

„Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni
(ICD-10: G12.0, G12.1)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.11.2024

Data ukończenia: 23 maja 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Novartis Pharma GmbH, Biogen Netherlands B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Pharma GmbH, 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Novartis Pharma GmbH, Biogen Netherlands B.V.).

Dane określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Roche Polska Sp. z o.o., Novartis Pharma GmbH, Biogen Netherlands B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Polska Sp. z o.o., Novartis Pharma GmbH, 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Roche Polska Sp. z o.o., Novartis Pharma GmbH, Biogen Netherlands B.V.).

Dane określone **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 2022 r., poz. 902) 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.

1) podstawa prawna określeń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

2) podstawa prawna określeń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o 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)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	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. 2023 poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
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	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
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. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.1.5. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.1.5.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.1.5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
4.1.6. Informacje na podstawie innych źródeł	48
4.1.6.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	48
4.1.6.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49

4.2.	Komentarz Agencji	49
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	66
5.4.	Komentarz Agencji	67
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	69
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	70
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	78
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	79
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	80
6.4.	Komentarz Agencji	80
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	81
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	82
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	84
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	89
11.	Kluczowe informacje i wnioski	90
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	96
13.	Źródła.....	97
14.	Załączniki.....	101

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.02.2024
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2360.2023.16.JWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Evrysdi (rysdyplam) 0,75 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 1 butelka 80ml, kod GTIN: 07613326029896
- Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (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:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen,

Niemcy

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 28

02-672, Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.02.2024 r., znak PLR.4500.2360.2023.16.JWI (data wpływu do AOTMiT 26.02.2024 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. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.03.2024 r., znak OT.423.1.11.2024.9.AKP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.04.2024 r. pismem z dnia 8.04.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] Produkt leczniczy Evrydsi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 - analiza problemu decyzyjnego dla leku stosowanego, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa kwiecień 2024, Wersja 1.2
- [REDACTED] Produkt leczniczy Evrydsi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 - analiza efektywności klinicznej, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa kwiecień 2024, Wersja 1.2
- [REDACTED] Produkt leczniczy Evrydsi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 - analiza ekonomiczna, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa kwiecień 2024, Wersja 1.2
- [REDACTED] Produkt leczniczy Evrydsi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 - analiza wpływu na system ochrony dla leku, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa kwiecień 2024, Wersja 1.2
- [REDACTED] Produkt leczniczy Evrydsi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 - analiza racjonalizacyjna dla leku, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa styczeń 2024, Wersja 1.1
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Evrydsi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.11.2024.9.AKP

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Evrysdi, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml, 1 butelka, 80 ml, kod GTIN: 07613326029896													
Kod ATC	Kod ATC: M09AX10 Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego													
Substancja czynna	rysdyplam													
Droga podania	<p>Podanie doustne</p> <p>Produkt Evrysdi musi być przygotowany przez fachowy personel medyczny (np. farmaceutę) przed wydaniem pacjentowi.</p> <p>Zaleca się, aby osoba z fachowego personelu medycznego omówiła z pacjentem lub opiekunem sposób przygotowania zaleconej 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. U niemowląt karmionych piersią produkt leczniczy Evrysdi należy podawać po nakarmieniu dziecka. Nie należy mieszać produktu Evrysdi z mlekiem lub mlekiem modyfikowanym.</p> <p>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 nosowo-żołądkową lub gastrostomijną in situ, produkt Evrysdi może być podawany przez sondę. Sondę należy przepłukać wodą po podaniu produktu Evrysdi.</p> <p>Wybór strzykawki doustnej dla przepisanej dawki dobowej:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rozmiar strzykawki</th> <th>Objętość dawki</th> <th>Dokładność podziałki strzykawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 ml</td> <td>0,3 ml do 1 ml</td> <td>0,01 ml</td> </tr> <tr> <td>6 ml</td> <td>1 ml do 6 ml</td> <td>0,1 ml</td> </tr> <tr> <td>12 ml</td> <td>6,2 ml do 6,6 ml</td> <td>0,2 ml</td> </tr> </tbody> </table> <p>W celu obliczenia objętości dawki należy uwzględnić dokładność podziałki strzykawki. Objętość należy zaokrąglić do najbliższej kreski podziałki na wybranej strzykawce doustnej.</p>		Rozmiar strzykawki	Objętość dawki	Dokładność podziałki strzykawki	1 ml	0,3 ml do 1 ml	0,01 ml	6 ml	1 ml do 6 ml	0,1 ml	12 ml	6,2 ml do 6,6 ml	0,2 ml
Rozmiar strzykawki	Objętość dawki	Dokładność podziałki strzykawki												
1 ml	0,3 ml do 1 ml	0,01 ml												
6 ml	1 ml do 6 ml	0,1 ml												
12 ml	6,2 ml do 6,6 ml	0,2 ml												
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 transkryptu mRNA, prowadząc do zwiększonego wytwarzania funkcjonalnego i stabilnego białka SMN. Tym samym rysdyplam leczy SMA poprzez zwiększanie i podtrzymanie stężenie funkcjonalnego białka SMN.													
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)													
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>3. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni z wykorzystaniem substancji czynnej rysdyplam</p> <p>3.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) pacjenci wcześniej nie leczeni w ramach niniejszego programu lekowego:</p> <p>a) z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub</p> <p>b) z białeliczną mutacją genu SMN1 i posiadający od jednej do czterech kopii genu SMN2;</p> <p>2) pacjenci uprzednio leczeni nusinersenem w ramach niniejszego programu lekowego:</p> <p>a) u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem,</p> <p>b) w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych,</p>													

	<p>c) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta;</p> <p>3) w celu zapewnienia kontynuacji terapii do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni rysydylamem. w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>4) w przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie onasemnogenem abeparwewkiem, nusinersenem lub branaplmem w ramach badań klinicznych, programów wczesnego dostępu lub w ramach innego sposobu finansowania terapii, we wniosku dotyczącym włączenia do programu lekowego konieczne jest zaraportowanie tych terapii wraz z podaniem czasu ich trwania oraz ich skuteczności, czyli liczby punktów w odpowiedniej skali funkcjonalnej sprzed terapii i po jej zakończeniu.</p> <p>5) pacjenci, którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwewek w ramach niniejszego programu lekowego.</p> <p>Kryterium 5 musi być spełnione w każdym przypadku.</p> <p>Do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały kryteria pozostania w programie. 2) Pacjentów, którzy z powodu okoliczności niezwiązanych z brakiem skuteczności leczenia (np. uraz, zabieg operacyjny) spełnili kryterium wyłączenia z programu, a jednocześnie po ustaniu tych okoliczności wykazują poprawę. <p>Zespół Koordynujący ds. Leczenia Rdzeniowego Zaniku Mięśni wydając decyzję kwalifikacyjną wskaże właściwą punktację wyjściową dla pacjenta w oparciu o wniosek o kontynuację terapii po przerwie w leczeniu zawierający:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) opis dotychczasowych wyników leczenia, w tym daty włączenia i zakończenia terapii oraz daty ocen funkcjonalnych i ocen w odpowiednich skalach, 2) opis okoliczności, które mogłyby się przyczynić do ewentualnego pogorszenia stanu pacjenta. 										
Dawkowanie	<p>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. Produkt Evrysdi jest przyjmowany doustnie raz na dobę po posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.</p> <table border="1" data-bbox="406 974 1452 1153"> <thead> <tr> <th>Wiek¹ i masa ciała</th> <th>Zalecana dawka dobową</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 2 miesiące</td> <td>0,15 mg/kg mc.</td> </tr> <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>Nie badano leczenia dawką dobową powyżej 5 mg.</p>	Wiek ¹ i masa ciała	Zalecana dawka dobową	< 2 miesiące	0,15 mg/kg mc.	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
Wiek ¹ i masa ciała	Zalecana dawka dobową										
< 2 miesiące	0,15 mg/kg mc.										
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										

Skróty: SMA – rdzeniowy zanik mięśni, SMA1 – rdzeniowy zanik mięśni typu 1, SMA2 – rdzeniowy zanik mięśni typu 2, Skala CHOP-INTEND – skala służąca do oceny sprawności motorycznej niechodzących dzieci i osób dorosłych z SMA

Źródło: ChPL Evrysdi, PL „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2021 r. – EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Evrysdi jest wskazany do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 (16.08.2023 roku nastąpiło rozszerzenie wskazania o leczenie pacjentów w wieku poniżej 2 miesięcy)*
Status leku sierociego	Tak – od 26 lutego 2019 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

* na podstawie tymczasowych wyników badania RAINBOWFISH (jednoramiennego badania fazy II, którego celem była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji rysydylamu u niemowląt w wieku poniżej 2 miesięcy, u których zdiagnozowano genetyczne SMA)

Źródło: ChPL Evrysdi

¹ na podstawie wieku skorygowanego w przypadku wcześniaków

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Evrysdi (rysdyplam) był przedmiotem oceny AOTMiT w 2021 roku w ramach programu lekowego: „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem (ICD- 10 G12.0, G12.1)” 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, otrzymując pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 145/2021 z dnia 27.12.2021 r. oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT nr 145/2021 z dnia 29.12.2021 r – zlecenie nr 152/2021² w BIP Agencji. W stanowisku Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji zwrócono uwagę na dostępne dane kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne wydane w innych krajach, a także niezaspokojoną potrzebę medyczną związaną z leczeniem SMA. Aktualny wniosek obejmuje dodatkowo grupę najmłodszych pacjentów do 2 miesiąca życia oraz pacjentów uprzednio leczonych nusinersenem, u których wystąpiły objawy niepożądane oraz jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana leczenia na rysdyplam wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta. Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie dotychczasowego wskazania.

Ponadto w lutym 2024 r. onasemnogen abeparwovek, nusinersen oraz rysdyplam były przedmiotem oceny we wskazaniach pozarejestacyjnych, opisanych w projekcie programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” (zlecenie nr 51/2024 w BIP Agencji³), otrzymując pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 22/2024 z dnia 19 lutego 2024 r.⁴), zaznaczając, że oceniane wskazania nie wykraczają poza zakres zarejestrowanych wskazań, a przedmiotowa opinia dotyczy zmian w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego. Zmiany dla onasemnogenu abeparwovek (Zolgensma) dotyczyły możliwości leczenia pacjentów w przypadku wcześniejszego stosowania nusinersenu lub/i rysdyplamu, przy jednoczesnym ustąpieniu przeciwwskazań do terapii za pomocą produktu leczniczego Zolgensma, które uniemożliwiły stosowanie leku Zolgensma oraz u pacjentów urodzonych przez 1 września 2022 roku. Nie jest konieczna ponowna kwalifikacja u pacjentów, którzy przegrali leczenie nusinersenem lub rysdyplamem z powodu okoliczności niezwiązanych z brakiem skuteczności leczenia, a następnie okoliczności te ustały (np.: uraz, zabieg operacyjny). Dodatkowo przedstawiono zapis umożliwiający u pacjentek leczonych rysdyplamem. kontynuację terapii po przerwie z powodu ciąży. W ramach uzasadnienia decyzji Rady Przejrzystości powołano się na opinie ekspertów, którzy wskazywali na potrzebę wdrożenia modyfikacji w programie, które opierają się na rzeczywistej obserwacji klinicznej i ChPL. Wśród głównych argumentów decyzji wymieniono korzyść dla populacji nieobjętej możliwością skorzystania z programu tj. urodzonych przed 1 września 2022 roku. Zaznaczono także, że istnieje możliwość powrotu do terapii przez pacjentów przerywających leczenie z innych powodów niż nieskuteczność leczenia, bez konieczności kolejnej kwalifikacji do programu. Analizowane wówczas zmiany dotyczące leczenia rysdyplamem są ujęte zapisami programu obowiązującego od kwietnia br.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 145/2021 z dnia 27.12.2021 r.⁵</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Evrysdi (rysdyplam), proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml, 1, butelka, 80 ml, kod EAN: 07613326029896, w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem (ICD-10 G12.0, G12.1)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem:</p> <p>2. Ograniczenia populacji docelowej do pacjentów z SMA typu 1, 2, i 3 lub osób przedobjawowych z obecnością do maksimum 3 kopii genu SMN2.</p> <p>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.</p> <p>4. Zintegrowanie proponowanego programu lekowego z aktualnie finansowanym programem leczenia SMA nusinersenem.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>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.</p> <p><u>Uwagi Rady</u></p>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7556-152-2021-zlc>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/8446-zlecenie-51-2024>

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/ORP/U_401_8_37_19022024_o_22_SMA_off%20label_zacz_REOPTR.pdf

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/152/SRP/U_57_338_27122021_s_145_Evrysdi_risdyplamum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Rada uważa za zasadne zlecenie jednostce Ministra Zdrowia zajmującej się monitorowanie jakości, wprowadzenie rejestru wszystkich technologii stosowanych u pacjentów z SMA, z coroczną oceną efektywności i kosztów leczenia.
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 145/2021 z dnia 29.12.2021 r.⁶</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ol style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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.</p> <p>W populacji pacjentów z SMA typu 1, [redacted]</p> <p>[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).</p> <p>[redacted]</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej, [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej, dotyczy w szczególności [redacted]</p> <p>[redacted] Ograniczenia analiz wynikają także z braku wysokiej jakości danych dotyczących efektywności klinicznej, danych porównawczych, a</p>

⁶https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/152/REK/2021%2012%2023%20BP%20RP%20nr%20145_2021%20Evrysdi%20publikacja_REOPTR.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>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.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>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).</p> <p>W związku z bardzo wysokimi kosztami jednostkowymi proponowany przez wnioskodawcę RSS nie zapewnia efektywności kosztowej oraz nie zabezpiecza wydatków płatnika w związku z możliwym niedoszacowaniem/wzrostem populacji docelowej. W związku z tym wymagane jest pogłębienie warunków instrumentu podziału ryzyka, tak aby wnioskodawca w większym stopniu odpowiadał za ryzyko finansowe związane z ewentualną pozytywną decyzją refundacyjną. Prezes Agencji popiera sugestię Rady Przejrzystości co do zmiany zakresu instrumentu dzielenia ryzyka, czyli obniżeniu rocznych kosztów rysdyplamu, do poziomu kosztów nusinersenu w rocznej terapii podtrzymującej, oraz wprowadzenia maksymalnego poziomu wydatków płatnika, którego przekroczenie będzie zobowiązywać wnioskodawcę do finansowania terapii wszystkich pacjentów włączonych do leczenia ponad liczbę pacjentów przedstawioną przez wnioskodawcę w scenariuszu podstawowym analizy wpływu na budżet płatnika.</p> <p>Ponadto mając na uwadze, że wnioskowanie nt. skuteczności ocenianej technologii na podstawie dostępnych dowodów naukowych jest obarczone niepewnością (m. in. z uwagi na wskazane ograniczenia przeprowadzonych analiz), Prezes Agencji za zasadne uważa, ograniczenie populacji docelowej do pacjentów z SMA typu 1, 2, i 3 lub osób przedobjawowych z obecnością do maksimum 3 kopii genu SMN2, co podnosi także Rada Przejrzystości w swoim stanowisku.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (1254.0, Rysdyplam)
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Evrysdi obejmuje zniesienie ograniczenia wiekowego i tym samym poszerzenie wskazania refundacyjnego dla rysdyplamu o pacjentów nowozdiagnozowanych nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub nusinersenem oraz uwzględnienie pacjentów uprzednio leczonych nusinersenem, u których wystąpiły objawy niepożądane w trakcie leczenia lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana leczenia z nusinersenu na rysdyplam w ramach wnioskowanego programu lekowego wykazuje potencjalną korzyść terapeutyczną dla chorego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (główne zmiany wytłuszczono).

Wnioskowane wskazanie mieści się w obrębie wskazania rejestracyjnego leku Evrysdi.

Tabela 5. Zestawienie zmian kryteriów kwalifikacji do leczenia rysdyplamem w ramach programu B.102.FM

Aktualne zapisy programu (obowiązujące od 1 kwietnia 2024 r.)	Proponowane zmienione zapisy programu
<p>3. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni z wykorzystaniem substancji czynnej rysdyplam</p> <p>3.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) do leczenia rysdyplamem kwalifikowani są pacjenci w wieku 2 miesięcy i starsi:</p> <p>a) z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub</p> <p>b) posiadający od jednej do czterech kopii genu SMN2;</p> <p>2) do leczenia rysdyplamem kwalifikowani są wyłącznie pacjenci mający udokumentowane przeciwwskazania do leczenia nusinersenem lub pacjenci, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem;</p> <p>3) do leczenia rysdyplamem kwalifikują się pacjenci, którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek w ramach niniejszego programu lekowego;</p> <p>4) w celu zapewnienia kontynuacji terapii do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni rysdyplamem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że na dzień rozpoczęcia terapii mieli rozpoznanie rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzone badaniem genetycznym oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu określonych w pkt. 3.3;</p> <p>5) w przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie onasemnogenem abeparwówekiem, nusinersenem lub branaplmem w ramach badań klinicznych, programów wczesnego dostępu lub w ramach innego sposobu finansowania terapii, we wniosku dotyczącym włączenia do programu lekowego konieczne jest zaraportowanie tych terapii wraz z podaniem czasu ich trwania oraz ich skuteczności, czyli liczby punktów w odpowiedniej skali funkcjonalnej sprzed terapii i po jej zakończeniu.</p> <p>Kryteria 1), 2) i 3) muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni z wykorzystaniem substancji czynnej rysdyplam</p> <p>3.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) pacjenci wcześniej nie leczeni w ramach niniejszego programu lekowego:</p> <p>a) z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub</p> <p>b) z bialleliczną mutacją genu SMN1 i posiadający od jednej do czterech kopii genu SMN2;</p> <p>2) pacjenci uprzednio leczeni nusinersenem w ramach niniejszego programu lekowego:</p> <p>a) u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem,</p> <p>b) w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych,</p> <p>c) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta;</p> <p>3) w celu zapewnienia kontynuacji terapii do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni rysdyplamem. w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>4) w przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie onasemnogenem abeparwówekiem, nusinersenem lub branaplmem w ramach badań klinicznych, programów wczesnego dostępu lub w ramach innego sposobu finansowania terapii, we wniosku dotyczącym włączenia do programu lekowego konieczne jest zaraportowanie tych terapii wraz z podaniem czasu ich trwania oraz ich skuteczności, czyli liczby punktów w odpowiedniej skali funkcjonalnej sprzed terapii i po jej zakończeniu.</p> <p>5) pacjenci, którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek w ramach niniejszego programu lekowego.</p> <p>Kryterium 5 musi być spełnione w każdym przypadku</p>

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 chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”

Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie leku Evrysdi w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1254.0, Rysdyplam. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej, o której mowa w art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji, ponieważ analizowany lek jest już finansowany w grupie limitowej 1254.0, Rysdyplam.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

G12 – Rdzeniowy zanik mięśni i zespoły pokrewne

G12.0 – Rdzeniowy zanik mięśni, postać dziecięca, typ I (Werdniga-Hoffmana)

G12.1 – Inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego

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 Evrysdi nr OT.4231.52.2021, AWA Spinraza nr OT.4331.12.2017

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 6 Opis naturalnego przebiegu choroby w zależności od typu SMA

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)
SMA typu 3	Długość życia taka jak w przypadku zdrowych osób
SMA typu 4	Długość życia taka jak w przypadku zdrowych osób

Źródło: AWA Evrysdi nr OT.4231.52.2021, 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)

Problem zdrowotny został szczegółowo opisany w rozdziale 3 APD Wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano trzy opinie eksperckie od prof. dr hab. Agnieszki Słowik – Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii, od prof. dr hab. Barbary Steinborn, Kierownika Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego oraz od dr n. med. Anny Łusakowskiej Koordynatora Polskiego Rejestru Pacjentów z SMA Katedra i Klinika Neurologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w których oszacowano dane epidemiologiczne. Profesor Słowik i profesor Steinborn określiły populację pacjentów na podstawie własnych oszacowań, natomiast dr n. med. Anna Łusakowska, koordynator Polskiego Rejestru Pacjentów z SMA, na podstawie danych populacyjnych, danych z rejestru oraz własnych oszacowań. Pani Doktor swoją opinię oparła o dane populacyjne, dane z rejestru oraz własne oszacowania. Doktor Łusakowska szacuje, że obecnie w Polsce jest około 1300 chorych na rdzeniowy zanik mięśni ≥ 2 mies. życia. Według ekspertki pacjentów < 2 mies. życia jest kilku (pojedyncze przypadki) wykrytych w ostatnich 2 mies. w NBS i są to chorzy z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 ponieważ nie jest możliwe rozpoznanie SMA typu 2 i SMA typu 3 poniżej 2 m.ż. Ekspertka wskazuje iż wśród wszystkich chorych na rdzeniowy zanik mięśni ogółem, u 300 pacjentów rozpoznano SMA typu 1, u 350 SMA typu 2 oraz 650 SMA typu 3. Odsetek osób u których oceniana technologia byłaby stosowana wynosi 20% w populacji < 2 mies. oraz 40% wśród pacjentów ≥ 2 mies.

Szczegółowe opinie zaprezentowano w tabelach poniżej.

Tabela 7 Opinia ekspercka w zakresie danych epidemiologicznych dr n. med. Anny Łusakowskiej z podziałem dotyczącym wieku pacjentów < 2 mies. i ≥ 2 mies.

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	
Chorzy na rdzeniowy zanik mięśni (SMA) - ogółem	< 2 mies.	Kilku pacjentów wykrytych w ostatnich 2 mies. w NBS	50	20%	Dane populacyjne, dane z NBS	
	≥ 2 mies.	ok. 1300		40%	Polski Rejestr Pacjentów z SMA*, dane populacyjne, własne oszacowania	
Chorzy na rdzeniowy zanik mięśni (SMA)	z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1	< 2 mies.	Pojedyncze przypadki	15	20%	dane populacyjne, własne oszacowania
		≥ 2 mies.	ok. 300		40%	Polski Rejestr Pacjentów z SMA*, dane populacyjne, własne oszacowania
	z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 2	< 2 mies.	Nie jest możliwe rozpoznanie SMA2 poniżej 3 m.ż. ⁷	10	-	Wynika z definicji SMA2; dane populacyjne, własne oszacowania
		≥ 2 mies.	ok. 350	-	40%	Polski Rejestr Pacjentów z SMA*, dane populacyjne, własne oszacowania
	z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 3	< 2 mies.	Nie jest możliwe rozpoznanie SMA3 poniżej 2 m-ca życia ⁸	-	20%	Wynika z definicji SMA3; dane populacyjne, własne oszacowania
		≥ 2 mies.	650		40%	Polski Rejestr Pacjentów z SMA*, dane populacyjne, własne oszacowania
Chorzy na rdzeniowy zanik mięśni (SMA)	z bialleliczną mutacją genu SMN1	< 2 mies.	kilku pacjentów wykrytych w ostatnich 2 m-cach w NBS	50	20%	dane populacyjne, własne oszacowania
		≥ 2 mies.	-		40%	dane populacyjne, własne oszacowania

⁷ wg. profesor Łusakowskiej w naturalnym przebiegu choroby objawy w typie 2 SMA pojawiają się najczęściej w drugim półroczu do 18 m-cy życia, w typie 3 SMA najczęściej powyżej 18. m.ż. – nie można rozpoznać tych typów poniżej 2 m-ca życia

⁸ wg. profesor Łusakowskiej w naturalnym przebiegu choroby objawy w typie 2 SMA pojawiają się najczęściej w drugim półroczu do 18 m-cy życia, w typie 3 SMA najczęściej powyżej 18. m.ż. – nie można rozpoznać tych typów poniżej 2 m-ca życia

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
posiadający od jednej do czterech kopii genu SMN2	< 2 mies.	kilku pacjentów wykrytych w ostatnich 2 m-cach w NBS	1300 ⁹	50	20%	dane populacyjne, własne oszacowania
	≥ 2 mies.				40%	Polski Rejestr Pacjentów z SMA*, dane populacyjne, własne oszacowania
z bialleliczną mutacją genu SMN1 i posiadający od jednej do czterech kopii genu SMN2	< 2 mies.	kilku pacjentów wykrytych w ostatnich 2 m-cach w NBS	1300 ¹⁰	50	20%	dane populacyjne, własne oszacowania
	≥ 2 mies.				40%	Polski Rejestr Pacjentów z SMA*, dane populacyjne, własne oszacowania

* Lusakowska et al. Orphanet J Rare Dis (2021) 16:150 <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01771-y>

Tabela 8 Opinie eksperckie w zakresie danych epidemiologicznych Profesor Agnieszki Słowik – Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii, od Profesor Barbary Steinborn, Kierownika Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego z podziałem dotyczącym wieku pacjentów < 2 mies. i ≥ 2 mies. na podstawie oszacowań własnych ekspertów

Wskazanie		Profesor Agnieszki Słowik – Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii			Profesor Barbary Steinborn, Kierownika Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego			
		Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	
Chorzy na rdzeniowy zanik mięśni (SMA) - ogółem		< 2 mies.	5-10	50-60	25-30%	kilkoro	na podstawie skringingu noworodkowego o (NBS) 30-40	10%
		≥ 2 mies.	1000		25-30%			30-40%
Chorzy na rdzeniowy zanik mięśni (SMA)	z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1	< 2 mies.	5-10	<10	25-30%	prawdopodobnie połowa NBS	-	10%
		≥ 2 mies.	180-200		25-30%			połowa leczonych
	z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 2	< 2 mies.	0	<10	25-30%	ok. 23%	ok. 30-40 wszystkich urodzeń (NBS)	10% (szacunek własny)
		≥ 2 mies.	ok. 250		25-30%			ok. 23%
	z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 3	< 2 mies.	0	<10	25-30%	ok. 30%	ok.30-40 wszystkich urodzeń (NBS)	10 %
		≥ 2 mies.	ok. 450		25-30%			ok. 30%
Chorzy na rdzeniowy zanik	z bialleliczną mutacją genu SMN1	< 2 mies.	5-10	50-60	25-30%	-	-	-
		≥ 2 mies.	1000		25-30%			-

⁹1300 to zakładana liczba wszystkich pacjentów. Liczba pacjentów z większą liczbą kopii niż 4 jest niewielka – pojedyncze przypadki, można pominąć w ocenie ogólnej liczbie pacjentów- pominęłam tych pacjentów w ogólnej liczbie, całkowitą liczbę pacjentów i podział na typy oszacowałam na podstawie danych z rejestru i danych populacyjnych M. Calucho et al./Neuromuscular Disorders 28 (2018) 208–21, Lusakowska et al. Orphanet J Rare Dis (2021) 16:150 <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01771-y>

¹⁰1300 to zakładana liczba wszystkich pacjentów. Liczba pacjentów z większą liczbą kopii niż 4 jest niewielka – pojedyncze przypadki, można pominąć w ocenie ogólnej liczbie pacjentów- pominęłam tych pacjentów w ogólnej liczbie, całkowitą liczbę pacjentów i podział na typy oszacowałam na podstawie danych z rejestru i danych populacyjnych M. Calucho et al./Neuromuscular Disorders 28 (2018) 208–21, Lusakowska et al. Orphanet J Rare Dis (2021) 16:150 <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01771-y>

Wskazanie			Profesor Agnieszki Słowik – Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii			Profesor Barbary Steinborn, Kierownika Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego		
			Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją
mięśni (SMA)	posiadający od jednej do czterech kopii genu SMN2	< 2 mies.	4-9	50-60	25-30%	-	-	-
		≥ 2 mies.	1000		25-30%	-	-	-
	z białeliczną mutacją genu SMN1 i posiadający od jednej do czterech kopii genu SMN2	< 2 mies.	4-9	50-60	25-30%	-	-	-
		≥ 2 mies.	1000		25-30%	-	-	-

Komentarz Agencji

Obecnie wnioskowany produkt leczniczy jest refundowany w ramach Programu lekowego B.102 „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” w populacji chorych na SMA 5q 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 z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem lub u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem. Niniejszy wniosek obejmuje nie tylko zniesienie ograniczenia wiekowego i tym samym poszerzenie wskazania refundacyjnego dla rysdyplamu o pacjentów nowozdiagnozowanych nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub nusinersenem, ale także uwzględnienie pacjentów uprzednio leczonych nusinersenem, u których wystąpiły objawy niepożądane w trakcie leczenia lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana leczenia z nusinersenu na rysdyplam wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta. Ponadto wnioskowana populacja obejmuje także pacjentów uprzednio leczonych nusinersenem w ramach programu lekowego.

Zgodnie z opiniami ekspertów liczba chorych na rdzeniowy zanik mięśni uprzednio leczonych nusinersenem w ramach programu lekowego ogółem wynosi w Polsce 700-1000 chorych, z czego ok. 40% pacjentów wg opinii dr. Łusakowskiej stosowałoby rysdyplam po objęciu go refundacją w zmienionym wskazaniu.

Jednocześnie eksperci oszacowali, że wśród wszystkich pacjentów z SMA będących w programie przeciwwskazania do terapii nusinersenem występują u 100-250 chorych w tej grupie od 30% do 100% stosowałoby rysdyplam po objęciu go refundacją. Objawy niepożądane wystąpiły u ok. 100 pacjentów. Eksperci oszacowali, że u około 100-200 pacjentów zamiana leczenia w opinii lekarza wykaże korzyść terapeutyczną dla pacjenta. Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 9 Pacjenci ze SMA uprzednio leczeni nusinersenem na podstawie opinii ekspertów (oszacowania własne ekspertów)

Populacja		Dr Anna Łusakowska Koordynator Polskiego Rejestru Pacjentów z SMA		Prof. Agnieszka Słowik – Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii		Prof. Barbara Steinborn, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego	
		Liczba pacjentów	Odsetek osób, u których rysdyplam byłby stosowany po objęciu refundacją w zmienionym wskazaniu	Liczba pacjentów	Odsetek osób, u których rysdyplam byłby stosowany po objęciu refundacją w zmienionym wskazaniu	Liczba pacjentów w	Odsetek osób, u których rysdyplam byłby stosowany po objęciu refundacją w zmienionym wskazaniu
Chorzy na rdzeniowy zanik mięśni (SMA)	ogółem	700	40%	-	-	ok.700-1000	-

Populacja		Dr Anna Łusakowska Koordynator Polskiego Rejestru Pacjentów z SMA		Prof. Agnieszka Słowik – Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii		Prof. Barbara Steinborn, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego	
		Liczba pacjentów	Odsetek osób, u których rysdyplam byłby stosowany po objęciu refundacją w zmienionym wskazaniu	Liczba pacjentów	Odsetek osób, u których rysdyplam byłby stosowany po objęciu refundacją w zmienionym wskazaniu	Liczba pacjentów w	Odsetek osób, u których rysdyplam byłby stosowany po objęciu refundacją w zmienionym wskazaniu
uprzednio leczeni nusinersenem w ramach programu lekowego B.102.FM	u których stwierdzono przeciwwskaza nia do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem,	100	100%	200-250	90-100%	-	30%
	u których wystąpiły objawy niepożądane	100	100%	Brak danych	90-100%	-	Kilka procent
	u których w opinii lekarza prowadzącego zamiana leczenia wykaże korzyść terapeutyczną dla pacjenta	100	100%	150-200	90-100%	-	50%

Dane NFZ

Dane NFZ dotyczące liczebności pacjentów z rozpoznaniem rdzeniowy zanik mięśni, postać dziecięca, typ I [Werdniga-Hoffmana] (ICD-10: G12.0) oraz inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego (ICD-10: G12.1) pochodzą z bazy SWIAD i przedstawiają dane za okres od 2014 r. do I połowy 2023 r. Na podstawie ich analizy u 1 329 pacjentów sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: G12.0 lub G12.1 (w tym 20 pacjentów < 2 mies. życia i 1 323 chorych ≥ 2 mies.). U 966 pacjentów sprawozdano produkt kontraktowy w ramach programu lekowego lub TLI.

Tabela 10 Liczba pacjentów z rozpoznaniem rdzeniowy zanik mięśni, postać dziecięca, typ I [Werdniga-Hoffmana] (ICD-10: G12.0) oraz inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego (ICD-10: G12.1) w okresie 2014 r. – I poł. 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery PESEL)		2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: G12.0	< 2 mies.	7	10	8	17	25	10
	≥ 2 mies.	349	544	480	485	535	452
	Ogółem	353	544	481	495	548	456
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: G12.1	< 2 mies.	1	2	2	12	40	15
	≥ 2 mies.	337	795	872	943	1104	1035
	Ogółem	337	797	873	948	1121	1041
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: G12.0 lub G12.1	< 2 mies.	8	11	9	22	50	20
	≥ 2 mies.	636	1093	1148	1240	1444	1323
	Ogółem	640	1093	1150	1250	1462	1329
u których sprawozdano stosowanie substancji czynnej NUSINERSENUM - INJ. 1 MG (kod 5.08.09.0000157) w ramach PL B.102	< 2 mies.	-	4	5	14	20	5
	≥ 2 mies.	-	442	707	788	856	750
	Ogółem	-	442	708	792	859	751
u których sprawozdano stosowanie substancji czynnej ONASEMNOGENUM ABEPARVOVECUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 OP. (kod 5.08.09.0000239) w ramach PL B.102	< 2 mies.	-	-	-	-	7	6
	≥ 2 mies.	-	-	-	-	2	1
	Ogółem	-	-	-	-	9	7
	< 2 mies.	-	-	-	-	0	0

Pacjenci (unikalne numery PESEL)		2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
u których sprawozdano stosowanie substancji czynnej RISDIPLAMUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG (kod 5.08.09.0000241) w ramach PL B.102	≥ 2 mies.	-	-	-	-	72	212
	Ogółem	-	-	-	-	72	212
u których sprawozdano produkt kontraktowy „leki w programie lekowym - leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni” (kod 03.0001.402.02) lub „leki w programie lekowym - TLI - leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (kod 03.0001.402.03)	< 2 mies.	-	4	5	14	27	11
	≥ 2 mies.	-	442	707	788	923	959
	Ogółem	-	442	708	792	933	966

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- 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.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 8.04.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie pierwszej rejestracji ocenianej technologii, to jest do wytycznych opublikowanych od sierpnia 2020 r. (rejestracja przez FDA sierpień 2020 r., rejestracja przez EMA maj 2021 r.)

Odnaleziono dwa dokumenty: ogólnoeuropejski European consensus 2020 (Kirshner 2020) oraz hiszpański RET-AME consensus 2022.

Według hiszpańskich wytycznych RET-AME 2022, dotyczących właściwego stosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby u chorych z SMA, wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej powinien być podyktowany osiągnięciem skuteczności i długoterminowego bezpieczeństwa analizowanego leczenia. Możliwość osiągnięcia tych celów powinna być oceniana indywidualnie przed rozpoczęciem terapii. Obecnie w leczeniu SMA dopuszczone jest kilka opcji terapeutycznych zwiększających poziom białka SMN, przez zastąpienie SMN1 (onasemnogen abeparwówek) lub poprzez promowanie włączania eksonu 7 do transkryptu mRNA dla SMN2 (nusinersen i rysdyplam). Dzięki takiemu mechanizmowi działania wskazane leki zmniejszają obumieranie neuronów i atrofię mięśniową.

W wytycznych European consensus 2020 przedstawiono głównie zalecenia dotyczące stosowania zastępczej terapii genowej w leczeniu SMA, wskazując, że wybór opcji terapeutycznej powinien się opierać o liczbę kopii genu SMN2. Według wytycznych istnieją dowody wskazujące na zależność, zgodnie z którą wczesne rozpoczęcie leczenia (najlepiej w przedobjawowym stadium choroby) wiąże się ze znacznie lepszymi rezultatami w porównaniu z późniejszym rozpoczęciem leczenia. Optymalnie, okres między rozpoznaniem SMA a rozpoczęciem leczenia modyfikującego przebieg choroby, nie powinien przekraczać 14 dni, zwłaszcza w przypadku noworodków [silny konsensus (100%)].

W wytycznych rysydlam jest wymieniony jako kolejna po nusinersenie terapia modyfikująca składania pre-mRNA genu SMN2, ale o doustnej drodze podania, będąca w trakcie badań klinicznych (wytyczne powstały przed zarejestrowaniem leku Evrysdi przez EMA).

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej (wg rozdz. 3.7.1 APD wnioskodawcy)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>European consensus 2020 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące stosowania zastępczej terapii genowej w leczeniu SMA</u></p> <p>Stanowisko nr 1: Zdefiniowanie populacji chorych mogących uzyskać największe efekty z leczenia genowego nie może opierać się jedynie na typie SMA – czynnikami, które pozwalają na określenie wyników leczenia są: czas trwania choroby, stan funkcji motorycznych oraz wiek, w którym pojawiły się objawy SMA, a więc nie wyłącznie podtyp SMA [silny konsensus (100%)];</p> <p>Stanowisko nr 2: W przypadku chorych na SMA z postacią przedobjawową liczba kopii genu SMN2 jest czynnikiem wpływającym na przebieg choroby i wiek pojawienia się objawów, zatem wybór opcji terapeutycznej powinien się opierać właśnie o liczbę kopii genu SMN2 [silny konsensus (100%)];</p> <p>Stanowisko nr 3: Stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem lekiem Zolgensma® nie jest dobrze poznany w przypadku chorych po 6. miesiącu życia i/lub w zaawansowanych stadiach choroby – dane z badań klinicznych obejmują dzieci <6 mies. życia, dane z posterów konferencyjnych obejmują dzieci do 2 r.ż. o masie ciała nieprzekraczającej 13,5 kg [silny konsensus (100%)];</p> <p>Stanowisko nr 4: W zaawansowanych stadiach choroby (np. w przypadku chorych, u których występuje konieczność stosowania wentylacji mechanicznej i karmienia za pomocą zgłębnika w okresie rozpoczęcia leczenia), u których objawy wystąpiły od momentu urodzenia lub terapia została wdrożona po długim czasie rozwoju choroby, należy rozważyć leczenie paliatywne jako opcję terapeutyczną, gdyż istnieje ryzyko, że terapia genowa czy leki wpływające na przebieg choroby mogą ustabilizować stan chorego, ale mogą tylko nieznacznie zmniejszyć niepełnosprawność lub przyczynić się do poprawy jakości życia [silny konsensus (100%)];</p> <p>Stanowisko nr 5: Dla chorych o masie ciała przekraczającej 13,5 kg, wdrożenie terapii genowej powinno być rozważane wyłącznie w szczególnych przypadkach (wzrost ryzyka generowanego terapią genową jest proporcjonalny do wzrostu dawki, która jest tym większa, im większa jest masa ciała) [silny konsensus (100%)];</p> <p>Stanowisko nr 6: Dotychczas nie opublikowano żadnych dowodów, wskazujących na większe korzyści terapeutyczne osiągnięte przez zastosowanie dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (np. terapii genowej i nusinersenu), w stosunku do monoterapii jakimkolwiek z leków [silny konsensus (100%)];</p> <p>Stanowisko nr 7: Ośrodki prowadzące terapię genową w leczeniu SMA powinny posiadać doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu SMA, a także doświadczenie i możliwości reagowania na potencjalne działania niepożądane [silny konsensus (100%)];</p> <p>Stanowisko nr 8: Istnieją dowody wskazujące na zależność, zgodnie z którą wczesne rozpoczęcie leczenia (najlepiej w przedobjawowym stadium choroby) wiąże się ze znacznie lepszymi rezultatami w porównaniu z późniejszym rozpoczęciem leczenia. Optymalnie, okres między rozpoznaniem SMA a rozpoczęciem leczenia modyfikującego przebieg choroby, nie powinien przekraczać 14 dni, zwłaszcza w przypadku noworodków [silny konsensus (100%)];</p> <p>Stanowisko nr 9: Ośrodki zajmujące się leczeniem SMA powinny mieć zapewnione zasoby umożliwiające prowadzenie długoterminowej obserwacji leczonych chorych i określających efekt terapeutyczny. W celu porównania różnych opcji terapeutycznych powinny być wykorzystywane rejestry chorych, powinna być też prowadzona analiza danych. Dane powinny obejmować wszystkich chorych, co pozwoli na ocenę bezpieczeństwa i skuteczności leczenia [silny konsensus (100%)];</p> <p>Stanowisko nr 10: W przypadkach, w których zdecydowano o stosowaniu leku Zolgensma® u chorych o masie ciała powyżej 13,5 kg, należy wdrożyć bardziej rygorystyczny protokół i prowadzić szczegółową obserwację pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności, co jest związane z ryzykiem wynikającym z dużej ilości wektora wirusowego – w przypadku takich chorych, podawanie leku Zolgensma® zlecane jest w ramach badań klinicznych [silny konsensus (100%)];</p> <p>Stanowisko nr 11: Dla chorych o masie ciała przekraczającej 13,5 kg, wdrożenie terapii genowej powinno być rozważane wyłącznie w szczególnych przypadkach (wzrost ryzyka generowanego terapią genową jest proporcjonalny do wzrostu dawki, która jest tym większa, im większa jest masa ciała) [silny konsensus (100%)].</p> <p>W trakcie ostatniej dekady nastąpił ogromny postęp w leczeniu. Pierwszym lekiem zatwierdzonym przez EMA w leczeniu SMA był nusinersen (Spiranza). Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym, który podaje się dooponowo i który zwiększa stężenie białka SMN poprzez modyfikację splicingu genu kodującego białko SMN2 (ang. survival motor neuron 2). Kolejnym modyfikatorem składania pre-mRNA genu SMN2 jest rypsydlam, mała cząsteczka o doustnej drodze podania, będąca w trakcie badań klinicznych.</p>
<p>RET-AME consensus 2022 (Hiszpania)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące właściwego stosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby u chorych z SMA</u></p> <p>Wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej powinien być podyktowany osiągnięciem skuteczności i długoterminowego bezpieczeństwa analizowanego leczenia. Możliwość osiągnięcia tych celów powinna być oceniana indywidualnie przed rozpoczęciem terapii;</p> <p>Cele leczenia ustalone dla każdego chorego powinny uwzględniać co najmniej następujące zmienne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podstawowy stan funkcjonalny (osoby chodzące, siedzące lub niesamodzielne); • typ SMA; • aktualny wiek; • przebieg/fazę choroby. Ponieważ przebieg SMA nie ma charakteru liniowego (zwłaszcza w dzieciństwie), konieczne jest poznanie wcześniejszego przebiegu choroby i aktualnej fazy choroby w każdym okresie

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>życia chorego. U chorych pediatrycznych klasyfikacja, dla której uzyskano największą zgodność (77,8%), obejmuje 4 fazy: przedobjawową, pojawienia się objawów, przewlekłą oraz schyłkową;</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność skoliozy, przebyta operacja skoliozy lub złamania; <p>Dla każdego chorego należy wyznaczyć kilka celów obejmujących różne obszary terapeutyczne (motoryka, objawy oddechowe i opuszkowe (ang. bulbar function), jakość życia);</p> <p>Skuteczność leczenia powinna być oceniana w oparciu o następujące zmienne (wymienione w kolejności wg siły konsensusu):</p> <ul style="list-style-type: none"> motorykę: poprawa funkcji motorycznych powinna być celem terapeutycznym u większości chorych, chociaż stabilizacja ruchowa może być celem leczenia w określonych fazach choroby; jakość życia: poprawa jakości życia powinna być celem leczenia u wszystkich chorych; objawy oddechowe: poprawa lub stabilizacja czynności układu oddechowego powinna stanowić cel terapeutyczny u wszystkich chorych. Ponadto u chorych z niekorzystnym rokowaniem (SMA typu 1 i 2A) celem leczenia powinno być wydłużenie przeżycia bez konieczności stosowania wentylacji; objawy opuszkowe (mowa i polykanie): poprawa lub stabilizacja stopnia nasilenia objawów opuszkowych funkcji opuszkowej może stanowić cel leczenia u chorych dotkniętych chorobą (konsensus: 77,8%); zmniejszenie liczby hospitalizacji (konsensus: 77,8%) odczucie zmęczenia i znużenia: poprawa powinna być celem leczenia (konsensus: 72,2%); <p>Stabilizacja niektórych obszarów (motoryki, objawów oddechowych lub opuszkowych) może być uznana za cel leczenia, o ile osiągnięto poprawę w innych obszarach.</p> <p>Obecnie w leczeniu SMA dopuszczone jest kilka opcji terapeutycznych zwiększających poziom białka SMN, albo przez zastąpienie SMN1 (onasemnogen abeparwówek) lub poprzez promowanie włączania eksonu 7 do transkryptu mRNA dla SMN2 (nusinersen i rysdyplam). Dzięki takiemu mechanizmowi działania wskazane leki zmniejszają utratę motoneuronów i atrofię mięśniową.</p> <p>Wytyczne powstały w oparciu o konsensus osiągnięty metodą delficką.</p> <p>Siła rekomendacji: Konsensus został uznany za bardzo silny, gdy ponad 80% uczestników głosowało za daną odpowiedzią. Definicją ograniczonego konsensusu były sytuacje, w których odpowiedzi otrzymywały 70% - 80% głosów. Gdy odpowiedź otrzymała mniej niż 70% głosów, uznawano, że konsensus nie został osiągnięty i wykluczano to stwierdzenie z zaleceń.</p>

RET-AME – recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano trzy opinie od ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej interwencji, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

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

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego	Dr n. med. Anna Łusakowska Koordynator Polskiego Rejestru Pacjentów z SMA
Aktualnie stosowane technologie medyczne – odsetek pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> nusinersen (aktualnie 70% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii – 56%) – technologia najtańsza terapia genowa (aktualnie 2% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii – 4%) – technologia najskuteczniejsza rysdyplam (aktualnie 28% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii – 40%) 	<ul style="list-style-type: none"> onasemnogene abeparwówek (aktualnie około 90% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii 90% pacjentów) – technologia najskuteczniejsza nusinersen (aktualnie około 70% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 70% pacjentów) – technologia najskuteczniejsza risdiplam (aktualnie około 30% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 30% pacjentów) – technologia najskuteczniejsza 	<p>Na podstawie Rejestru pacjentów z SMA i danych populacyjnych jeszcze około 300 pacjentów nie jest leczonych, ale przyczyną jest przede wszystkim brak dostępu do leczenia (brak miejsc w ośrodkach prowadzących leczenie). Z mojego doświadczenia bardzo tylko niewielki odsetek osób z SMA rezygnuje z jakiegokolwiek leczenia (trzeba pomyśleć wówczas czy pacjent nie ma depresji, którą należy leczyć). Nie znam pacjenta, który korzysta z alternatywnego sposobu leczenia, nie ma takich sposobów, które byłyby już zarejestrowane przez FDA a nie były dostępne w Polsce. Są leki, nad którymi są prowadzone badania kliniczne (np. inhibitory miostatyny), ale nie są one dostępne komercyjnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Zolgensma <10% aktualnie stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego	Dr n. med. Anna Łusakowska Koordynator Polskiego Rejestru Pacjentów z SMA
			<p>ocenianej technologii w rozszerzonym wskazaniu ok. 5%) – brak wystarczającej liczby danych, aby porównać długofalową skuteczność obu terapii i koszty. Jeśli założymy, że terapia genowa jest jednorazowa to pozostałe terapie, które muszą być stosowane do końca życia będą droższe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spinraza – aktualnie około 70% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii około 50%) – Brak wystarczającej liczby danych, dotyczących rysydyplomu, aby porównać długofalową skuteczność obu terapii, co do kosztów to prawdopodobnie podobne, przy obecnych warunkach.
Istotne kliniczne punkty końcowe	<p>a. Trwała wentylacja oddechowa b. Pogorszenie w skalach motorycznych: i. HINE – pogorszenie/ brak osiągnięcia kamieni milowych rozwoju ruchowego ii. CHOP-INTEND (o 1 punkt) iii. HFMSE (o ponad 2 punkty) iv. RULM (o 1 punkt)</p>	<p>Poprawa lub utrzymanie punktacji sprawności ruchowej wg skal wykorzystywanych w tym programie lekowym.</p>	<p>Stabilizacja lub poprawa funkcji motorycznych, oddechowych, opuszkowych, jakości życia pacjentów i opiekunów.</p>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>Problemy ze stosowaniem aktualnych technologii: a. Spinraza: inwazyjna droga podania, trudności i obniżona jakość życia przy podawaniu u chorych z SMA, szczególnie u chorych ze skoliozą, możliwość działania niepożądanego po podaniu dokanałowym, brak potwierzonego działania na układowe objawy SMA / funkcje opuszkowe, wymagana dawka indukcyjna, występowanie efektu wearning-off, obciążenie oddziało, radiologów i anestezjologów b. ZolgenSMA: brak możliwości podawania u dzieci z 4 kopiami genu SMN2, występowanie przejściowych przeciwwskazań powodujące opóźnienie włączenia leczenia</p>	<p>Wykonywanie nakuć lędźwiowych (NL) podczas terapii nusinersenem (co kilka miesięcy) szczególnie u chorych ze skoliozą kręgosłupa. Konieczność wykorzystania różnych metod obrazowania (KT, USG), stosowanie leków uspokajających przed i podczas NL. Łatwiejsza dla chorych i dla lekarzy jest forma doustna leczenia SMA.</p>	<p>Zolgensma – (terapia genowa) – ze względu na NBS mogą być objęte tym leczeniem, jeśli nie ma p/wskazań i rodzice wyrażają zgodę. Według CHPL nie można leczyć dzieci z 4 i więcej kopiami. Ze wzgl. na nie pełną korelację pomiędzy liczbą kopii SMN2 i postacią choroby w przyszłości być może pacjenci z 4 kopiami i większą liczbą też powinni być objęci tym leczeniem (ale tak jest w CHPL, więc dopóki producent nie zmieni wskazań, w programie muszą pozostać takie jak są obecnie). Spinraza (nusinersen) konieczność hospitalizacji i droga podania (dokanałowa, poprzez nakłucie lędźwiowe) niektórzy pacjenci rozwijają zespół popunkcyjny, u niektórych konieczne jest ogólne znieczulenie. Evrydsi (rysydyplom) lek nietrwały – 63 dni, konieczność częstego wydawania leku, codzienne podanie o stałej porze, przechowywanie w lodówce, przeciwwskazaniem jest ciąża – potencjalnie teratogenne działanie na płód (ponad połowa pacjentów z SMA to osoby dorosłe, większość w wieku rozrodczym). Pacjenci z większą niż 4 liczbą kopii też powinni mieć możliwość leczenia, a także pacjenci z późnym wiekiem zachorowania (pow. 20 r.z.) czyli z SMA4, którzy mają objawy i powinni być również leczeni, gdyż choroba postępuje, ale te ograniczenia wynikają z CHPL-u Evrydsi.</p>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące	<p>U chorych z objawami SMA, kompleksowa opieka</p>	<p>Wybór sposobu leczenia powinien należeć do lekarza i także zależeć</p>	<p>Problem do tej pory nie rozwiązany i b. pilny – konieczność otwarcia nowych ośrodków leczących pacjentów dorosłych (np. w woj. Mazowieckim</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego	Dr n. med. Anna Łusakowska Koordynator Polskiego Rejestru Pacjentów z SMA
poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	wielospecjalistyczna, możliwość leczenia w domu	od opinii pacjenta lub jego opiekunów.	nadal oczekuje około 30 dorosłych pacjentów z SMA, ponadto populację pacjentów będą zwiększać dzieci, które przekroczą 18 r.ż. i muszą być przekazane do ośrodków dla dorosłych. Szkolenia dla lekarzy celem jak najszybszego zdiagnozowania nie rozpoznanych jeszcze przypadków, u których już wystąpiły pierwsze objawy (dotyczy dzieci nie objętych skринingiem i dorosłych).
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Evrysdi w omawianym wskazaniu	Brak	Żadnych	Nie dostrzegam
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Wszyscy chorzy na SMA z typem 1, 2 i 3 SMA lub chorzy posiadający od 1 do 4 kopii genu SMN2	Tak chorzy, którzy nie spełniają kryteriów podania terapii genowej (np. 4 kopie SMN2)	Pacjenci z tzw. trudnym kręgosłupem, u których jest możliwe podanie leku dokonałowe, ale wiąże się to z dużymi trudnościami (mam na myśli przypadki, które nie wymagają dodatkowego wparcia przy nakłuciu lędźwiowym jak CT, fluoroskopia), ale mimo braku masywnej skoliozy lub stanu po operacji implantów jest duży problem techniczny z podaniem leku. Pacjenci (szczególnie dzieci), dla których hospitalizacja i nakłucie lędźwiowe wiążą się z b. dużym stresem, które muszą być znieczulane ogólnie, a także osoby które rozwijają zespół popunkcyjny o dużym nasileniu mimo braku trudności w przeprowadzeniu nakłucia lędźwiowego.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii	a. Chorzy z typem 4 SMA oraz chorzy posiadający więcej niż 4 kopie genu SMN2 b. Noworodki z przesiewu, u których możliwe jest natychmiastowe włączenie terapii genowej c. Kobiety chore na SMA w okresie ciąży	Nie	Nie ma jeszcze takich danych ani z badań klinicznych, ani z RWD (Real World Data), które jednoznacznie określają grupę pacjentów, którzy nie odniosą korzyść z leczenia Evrysdi – pojedyncze osoby z zaburzeniami wchłaniania lub takie, u których lek jest p/wskazany (np. kobiety w ciąży, czy starające się o dziecko lub mężczyźni, którzy chcą być ojcami, osoby z uszkodzoną wątrobą).
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Brak	Nie dostrzegam żadnych. Chorzy oczekują na terapię o łatwiejszych sposobach stosowania.	Poza wyżej wymienionymi w punkcie 3 - nie dostrzegam. W miarę napływania nowych wyników dotyczących skuteczności leczenia program powinien być modyfikowany (np. dane mówiące o skuteczniejszym działaniu danego preparatu w danej grupie chorych, np.: siedzących, chodzących, z problemami oddechowymi – większa personalizacja doboru terapii).
Inne uwagi	-	Zmiana zapisów tego programu lekowego znacznie poprawi jakość życia chorych na SMA oraz usprawni podejmowanie decyzji na temat sposobów leczenia i moderowania terapii.	Uważam, że powinna istnieć możliwość powrotu do leczenia wcześniej stosowaną terapią w szczególnych przypadkach (np. planowanie ciąży czy ojcostwa), zła tolerancja leczenia.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.03.2024 r.¹¹ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 826), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- nusinersen (Spinraza, roztwór do wstrzykiwań, 12 mg)
- onasemnogen abeparwówek (Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10¹³ vg/ml)
- rysdyplam (Evrysdi, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml)

i wydawane pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego B.102 Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Evrysdi (rysdyplam) w populacji docelowej wskazał lek Spinraza (nusinersen) oraz lek Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) refundowane w ramach programu lekowego B.102. „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Lek Spinraza (nusinersen)</p> <p>- komparator dla RYS w populacji chorych z SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od 1 do 4 kopii genu SMN2, a więc w całej populacji, w której można zastosować RYS – wskazanie rejestracyjne oraz zapisy Programu lekowego nie ograniczają stosowania nusinersenu do populacji chorych z określoną liczbą kopii genu SMN2</p>	<p>Do leczenia nusinersenem w ramach Programu lekowego kwalifikowani są przedobjawowi i objawowi chorzy z rozpoznaniem SMA 5q potwierdzonego badaniem genetycznym lub chorzy zdiagnozowani w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce, obydwie populacje niezależnie od liczby kopii genu SMN2.</p> <p>Terapia nusinersenem nie może być rozpoczęta u chorych leczonych onasemnogen abeparwówek w ramach Programu lekowego, a w przypadku stosowania onasemnogenu abeparwówek, rysdyplamu lub branaplamu w ramach badań klinicznych, programów wczesnego dostępu lub innego sposobu finansowania terapii, konieczne jest zaraportowanie tych terapii wraz z podaniem czasu ich trwania oraz skuteczności.</p>	
<p>Lek Zolgensma (onasemnogen abeparwówek)</p> <p>- komparator dla RYS wyłącznie w populacji chorych, u których rozpoznanie SMA nastąpi w wyniku badania przeprowadzonego w ramach programu badań przesiewowych</p>	<p>(...) do leczenia onasemnogenem abeparwówekiem kwalifikowani są przedobjawowi i objawowi chorzy w wieku do 6 miesięcy życia (<180 dni) z rozpoznaniem SMA 5q z białeliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 badani w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce lub prenatalnie w Polsce.</p> <p>W przypadku terapii onasemnogenem abeparwówekiem wymagane jest, aby chorzy nie stosowali jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia z powodu SMA, w tym z wykorzystaniem substancji czynnej nusinersen lub rysdyplam w ramach Programu lekowego, ale także leczenia w ramach badań klinicznych, w ramach programów wczesnego dostępu czy innego sposobu finansowania terapii.</p> <p>Leczenie rysdyplamem można wdrożyć u chorych, którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek w ramach Programu lekowego oraz z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem powstałymi w trakcie leczenia nusinersenem.</p> <p>(...) chorzy z 4 kopiami genu SMN2 nie będą kandydatami do leczenia OA, co oznacza, że będą definiować subpopulację chorych, u których OA nie będzie komparatorem dla RYS.</p>	<p>Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny.</p>

Skróty: OA - onasemnogen abeparwówek

¹¹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla leku Evrysdi (rysydylam) stosowanego w leczeniu SMA jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia*	Uwagi oceniającego										
Populacja	Chorzy na SMA 5q z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii SMN2. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.	Populacja ujęta w analizach wnioskodawcy nie do końca odpowiada populacji, o którą stosowanie rysydylamu w ramach programu lekowego ma być rozszerzone Szczegóły rozdz.4.1.1										
Interwencja	Rysydylam w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Evrysdi®, tj.: raz na dobę, doustnie, w zależności od wieku i masy ciała. <table border="1" data-bbox="411 1081 1161 1223"> <thead> <tr> <th>Wiek i masa ciała</th> <th>Zalecana dzienna dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 2 miesiące</td> <td>0,15 mg/kg mc.</td> </tr> <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>	Wiek i masa ciała	Zalecana dzienna dawka	< 2 miesiące	0,15 mg/kg mc.	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	-
Wiek i masa ciała	Zalecana dzienna dawka											
< 2 miesiące	0,15 mg/kg mc.											
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	1) Nusinersen stosowany w ramach Programu lekowego B.102.FM 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. 2) Onasemnogen abeparwówek stosowany w ramach Programu lekowego B.102.FM w dawce zgodnej z ChPL Zolgensma®, gdzie nominalna dawka wynosi 1,1×10 ¹⁴ vg/kg m.c. Lek podaje się w postaci pojedynczej dawki w postaci pojedynczego i powolnego wlewu dożylnego trwającego około 60 minut. Brak w przypadku badań jednoramiennych.	-										
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od wentylacji; • ocena funkcji motorycznych; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 											
Typ badań	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 (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	-										

Parametr	Kryteria włączenia*	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne. <u>Komentarz:</u> w przypadku badań dla interwencji badanej do analizy włączano również materiały konferencyjne. W przypadku badań RWE włączano wyłącznie badania dostępne w publikacji pełnotekstowej. Publikacje w językach: polskim i angielskim.	-

*Kryteria wykluczenia: niezgodność z założonymi kryteriami włączenia.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Wnioskodawca przeszukał rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu). W celu odnalezienia raportów oceny technologii medycznych przeszukano również systemy baz danych, takie jak: National Institute for Health and Care Excellence, Statens beredning för medicinsk utvärdering, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Scottish Medicines Consortium, All Wales Medicines Strategy Group. Ponadto w procesie wyszukiwania wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych oraz wyszukiwarek internetowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono 26 marca 2024 roku.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków, a w przypadku niezgodności starano się dojść do konsensusu. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania z randomizacją dla ryśdyplamu:

- badanie *RAINBOWFISH* – badanie jednoramienne, w którym populację badaną stanowiły dzieci w wieku do 6 tygodni z przedobjawowym SMA.

W analizie wykorzystano 3 publikacje:

- *RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster*, która dotyczyła okresu obserwacji wynoszącego 12 mies.,
- *RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster*, która dotyczyła okresu obserwacji wynoszącego do 22,8 mies. w przypadku oceny skuteczności i 8,7 mies. w przypadku oceny bezpieczeństwa,
- *RAINBOWFISH (Finkel 2021)_prez.*, która dotyczyła okresu obserwacji wynoszącego 12 mies., ale obejmowała mniejszą liczbę chorych niż w posterze *Finkel 2024*.

- badanie *SUNFISH* – badanie RCT, podwójnie zaślepienie, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ryśdyplamu względem BSC (PLC) w populacji chorych na SMA typu 2/3.

W analizie wykorzystano dane łącznie z 5 publikacji, z których:

- 2 publikacje dotyczyły okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy: *SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)* i *SUNFISH Part 2 (Mercuri 2020)_poster*;
- 2 publikacje dotyczyły okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące: *SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)* i *SUNFISH Part 2 (Day 2021)_poster*;
- 1 publikacja dotyczyła okresu obserwacji wynoszącego 48 miesięcy: *SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)_poster*.

- badanie *FIREFISH* – badanie jednoramienne, eksperymentalne, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ryśdyplamu w populacji chorych na SMA typu 1;

W analizie wykorzystano dane łącznie z 9 publikacji, z których:

- 4 publikacje dotyczyły okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy: badanie *FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2020)_poster*, *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)*, *FIREFISH (publikacja Baranello 2021)*, *FIREFISH Part 2 (publikacja Servais 2020)*;
- 2 publikacje dotyczyły okresu obserwacji wynoszącego 24 miesięcy obserwacji: *FIREFISH Part 1 i 2 (Darras 2021)_poster* i *FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez*;
- 1 publikacja *Masson 2022*, która dotyczyła okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy dla badania *FIREFISH Part 1 i 2* (wyniki uzupełniające) oraz 24 miesięcy dla badania *FIREFISH Part 2*;
- 1 publikacja dotyczyła okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy: badania *FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster*;
- 1 publikacja dotyczyła okresu obserwacji wynoszącego 48 miesięcy: badania *FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Bęłdzińska 2023)_poster*.
- badanie *JEWELFISH* – badanie jednoramienne, eksperymentalne, w którym oceniano bezpieczeństwo ryśdyplamu u chorych uprzednio leczonych z zastosowaniem takich leków jak nusinersen, RG7800, olesoksym oraz AVXS-101.

W analizie wykorzystano dane z 3 publikacji: *JEWELFISH (Chiriboga 2023)*, *JEWELFISH (Chiriboga 2023)_poster* oraz *JEWELFISH (publikacja Chiriboga 2020)_poster*.

Włączono także poster *Chiriboga 2023_b_poster*, w którym zaprezentowano zbiorczą ocenę bezpieczeństwa RYS na podstawie czterech wyżej wymienionych badań dla RYS, obejmujących dane dla chorych z objawami SMA (SMA typu 1 i typu 2/3) oraz dla chorych przedobjawowych.

W raporcie przedstawiono dwa porównania pośrednie uwzględnione w materiałach od Wnioskodawcy:

- dotyczące SMA typu 1, w którym porównano RYS vs NUS na podstawie badania *FIREFISH* oraz *ENDEAR / SHINE- ENDEAR*;
- dotyczące SMA typu 2/3, w którym porównano RYS vs NUS na podstawie badania *SUNFISH* oraz *CHERISH*.

W analizie przedstawiono wyniki 3 przeglądów systematycznych¹²:

- *Pascual Morena 2023* – dotyczący SMA typu 1-3;
- *Qiao 2023*;
- publikacja *Ribero 2022*;

Do analizy włączono łącznie 25 badań rzeczywistej praktyki klinicznej, przedstawione w publikacjach:

- *Cornell 2024*, *Hahn 2022*, *Kessler 2024*, *Kwon 2022*, *Sitas 2024*, *Belancic 2024* oraz *Powell 2024* – badania dla RYS,
- *Bjelica 2023*, *Brakemeier 2021*, *De Wel 2021*, *Ergenekon 2022*, *Gunther 2024*, *Kotulska 2022*, *Łusakowska 2023*, *Maggi 2020*, *Modrzejewska 2021*, *Pane 2023*, *Pechman 2023*, *Pechman 2023a*, *Scheijmans 2022*, *Szabo 2020*, *Tscherter 2022*, *Vázquez-Costa 2022*, *Walter 2019* – badania dla NUS;
- *Servais 2024* – badanie dla OA.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

¹² W analizie wnioskodawcy odstąpiono od przedstawienia wyników przeglądów Wadman 2019 (SMA typu 1) i Wadman 2020 (SMA typu 2 i 3) ponieważ w ww. przeglądach zidentyfikowano badania dotyczące ryśdyplamu – *JEWELFISH*, *SUNFISH*, *RAINBOWFISH*, jednak nie uwzględniono w nich wyników tych badań.

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań dotyczących rysdyplamu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SMA typu 1			
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>Typ badania: jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, kohortowe, wielośrodkowe, otwarte, faza 2/3</p> <p>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</p> <p>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. 	<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 albo 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 pierśią lub niemowlę): jakiegokolwiek inhibitor CYP3A4 przyjęty w ciągu 2 tygodni (lub w ciągu 5-krotności okresu półtrwania w fazie eliminacji przed przyjęciem pierwszej dawki leku; jakiegokolwiek 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 	<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>(zakres: 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>wyłaczenia 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 rysydiplam lub na którykolwiek z jego składników; stosowanie następujących leków przez okres dłuższy niż 8 tygodni w ciągu 90 dni przed 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, topiramata, 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: randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, wieloośrodkowe, fazy 2/3 Badanie stratyfikowano względem wieku pacjentów. 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 rysydiplamu <p>Do analizy wykorzystano dane z drugiej części badania.</p> <p>Hipoteza: superiority Interwencja:</p>	<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; 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; 	<p><u>Skuteczność</u> 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>RYS – doustnie lub przez zgłębnik (zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 mg w przypadku chorych o masie ciała \geq 20 kg; • 0,25 mg w przypadku chorych o masie ciała $<$ 20 kg <p><u>Komparator:</u> Placebo – doustnie lub przez zgłębnik (zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny). Placebo nie zawierało żadnej substancji aktywnej. <u>Leczenie wspomagające:</u> Chorzy korzystali z fizjoterapii, terapii zajęciowej lub innych form terapii ruchowej. Chorzy w obydwu grupach stosowali leczenie objawowe m.in. leki przeciwbólowe i przeciwzapalne, leki przeciwnadciężenne, leki przeciwskurczowe i antycholinergiczne, leki rozszerzające oskrzela i przeciwastmatyczne, sterydy oraz antybiotyki.</p> <p><u>Okres obserwacji</u></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><u>Wyniki dla populacji ITT:</u> tak, przedstawiono wyniki pierwotnej analizy skuteczności dla populacji ITT, czyli wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani, niezależnie od tego, czy otrzymywali leczenie, czy nie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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><u>Liczba pacjentów:</u> Chorzy leczeni RYS w części 2 – n=120 Chorzy stosujący PLC (BSC) w części 2 – n=60</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> n=4/180 (2,2%) w 2. części badania: RYS: n=3/120 (2,5%) PLC: n=1/60 (1,7%)</p>	
SMA typu 2-3: chorzy wcześniej leczeni			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>JEWELFISH (Chiriboga 2020_poster, Chiriboga 2021_prez, NCT03032172, ██████████)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann–La Roche</p>	<p>Typ badania: jednoramiennie, eksperymentalne, prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, fazy 2</p> <p>Hipoteza: b/d</p> <p>Interwencja: RYS – doustnie 1 raz dziennie</p> <p>Leczenie wspomagające: brak danych</p> <p>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 thioridazydem; • 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 inhibitora 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:</p> <p>Kwestie związane z tolerancją terapii: n=24 (31,6) 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)</p> <p>Liczba pacjentów: W badaniu udział wzięło łącznie 174 pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=13 w grupie chorych stosujących uprzednio RG7800; • n=76 w grupie chorych stosujących uprzednio NUS; 	<p><u>Profil bezpieczeństwa:</u> 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
		<ul style="list-style-type: none"> n=70 w grupie chorych stosujących uprzednio OLE; n=14 w grupie chorych stosujących uprzednio AVXS-101. <p>Utrata pacjentów z badania: n=9/174 (5,2%)</p>	
SMA w postaci przedobjawowej			
<p>RAINBOWFISH (Finkel 2021_poster, Finkel 2021_prez, Servais 2021_poster, NCT03779334) <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann–La Roche</p>	<p>Typ badania: jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, faza 2. – badanie w trakcie rekrutacji</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności, bezpieczeństwa, farmakodynamiki i farmakokinetyki rysdyplamu u niemowląt z genetycznie rozpoznanym SMA w stadium przedobjawowym</p> <p>Hipoteza: b/d</p> <p>Interwencja: RYS – doustnie, raz dziennie. Wysokość dawki zostanie dobrana w ten sposób, aby osiągnąć dawkę 2000 ng/mL</p> <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 stosowane przez chorego w okresie od urodzenia do ostatniej wizyty kontrolnej, o ile nie określono inaczej.</p> <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 	<p>Kryteria włączenia*:</p> <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 delekcji 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; <p>Kryteria wykluczenia*:</p> <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; 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 salbutamolem lub innym agonistą receptora $\beta 2$-adrenergicznego wdrożone w związku z SMA; choroba oftalmologiczna w wywiadzie, przyjmowanie leków o znanym działaniu toksycznym na siatkówkę <p>Liczba pacjentów: N=12</p> <p>Utrata pacjentów z badania: b/d – badanie w toku</p>	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena osiągniętych kamieni milowych w skali HINE-2; ocena w skali CHOP-INTEND; <p>Profil bezpieczeństwa: częstość występowania: zgonów, zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 18.6 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 18.6 i 18.7 AKL wnioskodawcy.

Monitorowanie postępów choroby – opisy skal

Ze względu na to, że rdzeniowy zanik mięśni we wszystkich typach jest chorobą postępującą, niezbędne jest monitorowanie postępów choroby, zmian w zakresie rozwoju motorycznego i statusu funkcjonalnego chorego. Regularne monitorowanie nie tylko pozwala na ocenę przebiegu choroby, ale też pozwala na ocenę zmian zachodzących na skutek zastosowanego leczenia modyfikującego przebieg choroby [Gierlak-Wójcicka 2018, Włodarczyk 2019].

W praktyce klinicznej i badaniach klinicznych w celu oceny postępów SMA stosuje się kilka skal. Obejmują one:

- 1) HINE-2 (ang. Hammersmith Infant Neurological Examination Part 2 – skala Hammsersmith do oceny neurologicznej niemowląt);
- 2) CHOP-INTEND (ang. The Children's. Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders – skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych);
- 3) MFM (ang. Motor Function Measure – skala pomiaru funkcji motorycznych), HFMSE (ang. Expanded Hammersmith Functional Motor Scale – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammsersmith);
- 4) RULM (ang. The Revised Upper Limb Module – test modułu kończyny górnej);
- 5) BSID-III (ang. Bayley Scales of Infant and Toddler Development - 3rd Edition – skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3);
- 6) SMAIS (ang. SMA Independence Scale – skala samodzielności w SMA).

Charakterystyka skal wykorzystywanych w celu monitorowania postępów choroby oraz skuteczności leczenia zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Opisy skal

Nazwa skali	Cel skali	Liczba podpunktów skali, max. wynik, czas	Oceniane funkcje motoryczne (przykłady)	Populacja docelowa
HINE-2 (skala Hammsersmith do oceny neurologicznej niemowląt, cz. 2)	Skala HINE-2 wykorzystywana jest w celu oceny osiągniętych przez dziecko kamieni milowych rozwoju. Skala ta jest narzędziem służącym do oceny funkcji ruchowych	8 podpunktów (8 kamieni milowych rozwoju motorycznego, ocena 8 pozycji bazujących na rozwoju motorycznym dziecka, wykonanie pozycji oceniane jest w skali od 0 do 4, gdzie wyższy wynik oznacza wyższy rozwój fizjologiczny dziecka), max. liczba punktów: 26 Czas trwania testu: 20 min	Kontrola głowy, siad, świadomy chwyt, możliwość kopania w pozycji leżenia na plecach, obroty, czworakowanie lub przesuwanie się na pośladkach, stanie, chód	Niemowlęta i dzieci w wieku 2-24 mies., SMA typ 1 i 2
HFMSE (rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammsersmith)	Przy użyciu skali HFMSE możliwe jest przeprowadzenie oceny funkcji motorycznych (zarówno motoryki dużej, jak i motoryki małej) wśród chorych na SMA typu 2 i 3	33 podpunktów (chory wykonuje 33 pozycje, z których wykonanie każdej oceniane jest w zakresie od 0 do 2, gdzie wyższy wynik oznacza prawidłowe wykonanie zadania, a niższy brak wykonania zadania), max. liczba punktów: 66 Czas trwania testu: 20 min	Obroty, siad, przejście z pozycji siedzącej do leżącej, kłęk, przejście z kłęk do stania, skakanie, kucanie, wchodzenie/schodzenie po schodach	Dzieci w wieku ≥24 mies., SMA typ 2 i 3

Nazwa skali	Cel skali	Liczba podpunktów skali, max. wynik, czas	Oceniane funkcje motoryczne (przykłady)	Populacja docelowa
CHOP-INTEND (skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych)	Skalę CHOP-INTEND wykorzystuje się w celu określenia stopnia zaburzeń nerwowo-mięśniowych. Skala ocenia motorykę dużą i małą, stanowi narzędzie pomiarowe umiejętności ruchowych dzieci z SMA typu 1	16 podpunktów (w ramach każdego z nich dziecko wykonuje określony ruch spontaniczny lub ruch celowany, który zostaje oceniony w skali 0-4, gdzie wyższa ocena oznacza ocenę maksymalną, a najniższa ocena – minimalną), max. liczba punktów: 64 Czas trwania testu: 20 min	Kontrola głowy, obroty, ruchy spontaniczne kończyn górnych, ruchy spontaniczne k. dolnych, chwyt dłoniowy, obracanie – inicjowane przez obręcz miedniczną, obracanie – inicjowane przez obręcz barkową, głowa w linii środkowej przy stymulacji wzrokowej, zgięcie ramienia i łokcia, wyprost kolana, zgięcie biodra ze zgięciem grzbietowym stopy, wyprost głowy/szyi, próba trakcyjna – zgięcie łokcia, zgięcie szyi	Noworodki i niemowlęta, SMA typ 1
RULM (test modułu kończyny górnej)	Celem skali RULM jest ocena funkcji motoryki małej chorych na SMA typu 2 i 3. Skala ta służy do oceny funkcji kończyn górnych zachodzących z upływem czasu	20 podpunktów (chory kolejno wykonuje 20 czynności z możliwością trzykrotnych powtórzeń, z których każda czynność oceniana jest w skali od 0 do 2, gdzie wyższy wynik oznacza prawidłowe wykonanie zadania, a niższy brak wykonania zadania), max. liczba punktów: 40 Czas trwania testu: 10 min	Sprawność motoryczna kończyn górnych (siła mięśniowa, przykurcze, ograniczenia w obrębie postawy)	Dzieci w wieku od 3 lat i dorośli, SMA typ 2 i 3
MFM (skala pomiaru funkcji motorycznych)	Celem skali MFM jest pomiar zdolności motorycznych chorych na SMA typu 2 i 3. Za pomocą tej skali możliwa jest ocena zarówno motoryki dużej, jak i motoryki małej w obszarach: stanie i przenoszenie, funkcje motoryczne w obszarze osiowym i proksymalnym, funkcje motoryczne w obszarze dystalnym	Dzieci: 20 podpunktów, dorośli 32 podpunkty (chorzy wykonują odpowiednio 32 lub 20 zadań, z których każde jest oceniane w skali od 0 do 3, gdzie wyższy wynik oznacza prawidłowe wykonanie zadania, a niższy brak wykonania zadania), max. liczba punktów: 60 lub 96 Czas trwania testu: 20 min	Unoszenie głowy, zmiana pozycji z leżącej na siedzącą, przewracanie się z pleców na brzuch, trzymanie monet, darcie kartki papieru, rysowanie pętli	Chorzy w wieku 3-64 lat, zaburzenia nerwowo-mięśniowe, SMA typu 2 i 3
BSID-III (skala neurorozwojowa Bayley'a, wersj 3)	Przy użyciu skali BSID-III możliwe jest dokonanie oceny motoryki małej, motoryki dużej oraz funkcji poznawczych. Skalę tą wykorzystuje się przede wszystkim do określenia opóźnień rozwojowych	Standaryzowany średni wynosi 100. Wynik niższy niż 85 wskazuje na łagodne upośledzenie, a niższy niż 70 wskazuje na umiarkowane lub ciężkie upośledzenie Czas trwania testu: od 30 do 90 min	Motoryka mała (np. koordynacja wzrokowo-ruchowa, jakość chwytu) i motoryka duża (np. jakość ruchów, kontrola postawy)	Dzieci w wieku 1-42 mies. (skala dotyczy pierwszych trzech lat życia)
SMAIS (skala samodzielności w SMA)*	Przy użyciu skali SMAIS możliwe jest przeprowadzenie oceny stopnia niezależności w zakresie wykonywania dnia codziennego. Skala dostępna jest w dwóch wersjach: dla chorych od 12 roku życia lub opiekunów chorych od 2 r.ż.	29 pytań, na które odpowiedź można wykorzystując skalę od 1 do 5, gdzie wyższe wyniki wskazują na samodzielność chorego, a niższe na konieczność uzyskania pomocy w wykonywaniu ocenianych czynności Czas trwania testu: b/d	Ocena ilości pomocy potrzebnej do wykonywania typowych codziennych czynności, np. ubieranie się, jedzeniem i piciem, kąpiel / higiena osobista, podnoszenie i przenoszenie przedmiotów, siła	Chorzy na SMA typu 2 lub 3 nieposiadający zdolności chodzenia (ang. non-ambulatory patients)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Włączone do analizy badania RCT (SUNFISH, ENDEAR i CHERISH) zostały ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg skali Cochrane w zakresie ryzyka błędu związanego z wykluczeniem, selekcją oraz z raportowaniem.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z utajeniem kodu randomizacji oraz z błędów innego rodzaju w przypadku badania SUNFISH oceniono jako niskie, natomiast w badaniach ENDEAR i CHERISH jako niejasne.

Należy zwrócić uwagę, że wyniki badania SUNFISH nie zostały dotychczas opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej, w związku z czym wykorzystano dane pochodzące z posterów i protokołu do badania.

Szczegółową oceną przedstawiono w Rozdz. 3.8 AKL wnioskodawcy.

Badania jednoramienne RAINBOWFISH oceniono wg skali NICE na 5/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno; nie opisano jasno wyników badania, wyników nie przedstawiono w podziale na podgrupy chorych – brak tych danych wynika wprost z braku publikacji pełnotekstowej); badanie FIREFISH na 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno). Szczegółową oceną przedstawiono w Rozdz. 18.6 AKL wnioskodawcy.

Również ocena jakości w przypadku badań skuteczności praktycznej została przeprowadzona wg skali NICE. Spośród badań dotyczących rysydyplamu, trzy zostały ocenione na 7/8 punktów (Hahn 2022, Kwon 2022, Cornell 2024) – odjęto punkt ze względu na brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno. Jedno badanie zostało ocenione na 5/8 punktów (Sitas 2024) ze względu na brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno i badanie prowadzone w jednym ośrodku. Szczegółową oceną przedstawiono w rozdz. 18.7 AKL wnioskodawcy.

Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2. Przegląd Ribero 2022 charakteryzował się wysoką jakością, przegląd Pascual Morena 2023 umiarkowaną jakością, natomiast przegląd Qiao 2023 był przeglądem o niskiej jakości. Szczegółową oceną przedstawiono w rozdz. 18.4 i 18.5 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. *Dwa badania dla rysydyplamu, tj. RAINBOWFISH oraz JEWELFISH nadal są w toku, dlatego ich wyników nie można jeszcze uznać za ostateczne, należy mieć jednak na uwadze, że już dostępne wyniki wskazują na wysoką wartość kliniczną tej terapii zarówno w populacji chorych nowozdiagnozowanych, uprzednio nieleczonych, jak i tych, u których z powodu SMA zastosowano uprzednio inne leki;*
2. *Nie wszystkie wyniki badań dla RYS zostały opublikowane w formie pełnotekstowych publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono także dane pochodzące z posterów, dokumentu Roche 2020 i Roche 2020_b, a w charakterystyce badań uzupełniająco wykorzystano dane pochodzące ze strony clinicaltrials.gov;*
3. *Badania dla RYS, NUS i OA w populacji chorych przedobjawowych należy określić jako zróżnicowane: pomimo, że wszystkie są badaniami jednoramiennymi, to wyniki zostały zgromadzone dla różnych okresów obserwacji (od 12. miesięcy do prawie 3 lat), prezentowano je za pomocą różnych metod pomiaru (np. ocenę tych samych funkcji motorycznych przeprowadzano przy użyciu skali HINE-2, WHO oraz BSID-III w zależności od badania), w tym oceny przeprowadzano w różnych punktach czasowych (np. w badaniu dla RYS wyniki podawano odpowiednio dla kolejnych okresów obserwacji i zgodnie z harmonogramem ocen, a w badaniu dla OA wyniki podawano według wieku chorego). Wnioski powinny być więc interpretowane z ostrożnością, przy czym należy mieć na uwadze, że zestawienie danych było najlepszym z możliwych do wykonania porównań – zestawienie to dostarcza najbardziej kompleksowych danych, na podstawie których widoczne są efekty terapeutyczne RYS, NUS i OA w populacji chorych przedobjawowych;*
4. *Populację analizowaną w ramach zidentyfikowanych badań RWE dot. bezpieczeństwa dla RYS i NUS oraz RYS i OA oraz same badania należy określić jako niehomogeniczne, uwzględniając przede wszystkim zróżnicowany okres obserwacji między badaniami, różną liczbę i wiek chorych (w niektórych badaniach uczestniczyli wyłącznie) oraz różną częstość występowania liczby kopii genu SMN2 raportowana w pozostałych badaniach. Nie zidentyfikowano badań RWE dla OA dot. skuteczności, które można było zestawzić z badaniami dla RYS i NUS. Jak jednak podkreślono w analizie, zestawienie to ma charakter pogładowy.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W większości badań nie oceniano jakości życia.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. *Brak badań zawierających porównanie bezpośrednie RYS względem NUS w populacji chorych na SMA typu 1 i typu 2 / 3 oraz RYS względem NUS i OA w populacji chorych przedobjawowych;*
2. *Wnioskowanie na podstawie wyników analizy MAIC dla oceny skuteczności RYS względem NUS u chorych na SMA typu 2/3 obarczone znaczną niepewnością (znaczące różnice w kryteriach kwalifikacji niemożliwe do uchwycenia w procesie dopasowywania populacji, potencjalny wpływ wielkości efektu w grupach kontrolnych na zakłócenie wyników porównań oraz istnienie czynników innych niż te, dla których niemożliwe było dokonanie dopasowania) – w ramach analiz wrażliwości porównania przeprowadzono również z zastosowaniem innych metod porównań pośrednich;*
3. *Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla MFM32, który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu SUNFISH (w badaniu CHERISH nie oceniano tego punktu końcowego);*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Populacja ujęta w analizach wnioskodawcy nie do końca odpowiada populacji docelowej. 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.

Niemniej jednak należy wziąć pod uwagę argumenty przedstawione przez wnioskodawcę w uzupełnieniu analiz:

(...) 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 umożliwi 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 wniosek 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.

2. Dla populacji SMA typu 1-3 chorych wcześniej leczonych nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności eskperymentalnej. W przypadku obejmującego tę populację pacjentów badania JEWELFISH, w analizach wnioskodawcy odstąpiono od prezentacji eksploracyjnych punktów końcowych, tj. innych niż obejmujących bezpieczeństwo, argumentując to tym, że badanie oceniało bezpieczeństwo, tolerancję, farmakodynamikę i farmakokinetykę rysdyplamu. Natomiast Badania RWE Hahn 2022, Kwon 2022 i Cornell 2024 dotyczyły bezpieczeństwa rysdyplamu.

Wyniki dotyczące skuteczności dla tej populacji przedstawiono w ramach uzupełnienia analiz w oparciu o badania RWE Belancic 2024 oraz Powell 2024, zaznaczając jednak, że pierwotnie badania nie kwalifikowały się do włączenia do niniejszej analizy, głównie ze względu na niewielką liczbę chorych oraz brak wyników dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach PICOS.

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.1.5. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.5.1. Wyniki analizy skuteczności

Zgodność populacji w badaniach z populacją docelową wynikającą z proponowanych zmian wskazania refundacyjnego (wg uzupełnienia analiz przekazanego przez wnioskodawcę)

1) Badanie RAINBOWFISH przeprowadzono 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;

Do RAINBOWFISH badania, 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).

2) W badaniu JEWELFISH terapii rysdyplamem zostali poddani chorzy leczeniu uprzednio m.in. nusinersenem.

3) Badania RWE Hahn 2022 i Kwon 2022 były 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).

4) Badaniem, 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.

SKUTECZNOŚĆ EKSPERYMENTALNA

SMA przedobjawowe

Tabela 17. Ocena przeżycia bez trwałej wentylacji

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	n (%)	N
VFS	RAINBOWFISH (Finkel 2024) poster	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	RYS	26 (100,0)	26

VFS – przeżycie bez trwałej wentylacji (ang. ventilation-free survival);

W badaniu RAINBOWFISH żadne niemowlę nie wymagało stosowania stałej wentylacji, definiowanej jako tracheostomia lub BiPAP ≥ 16 h/dobę przez ≥ 3 tyg. lub ciągła intubacja przez min. 3 tyg., w przypadku braku lub po wystąpieniu nagłego, odwracalnego zdarzenia.

Tabela 18. Ocena funkcji motorycznych u chorych przedobjawowych – zestawienie wyników

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Populacja	n (%)	N
Siedzenie samodzielne	Skala HINE-2	RAINBOWFISH (Finkel 2024) poster	RYS	2 kopie genu SMN2	1 (12,5)	8
		RAINBOWFISH (Finkel 2022) poster		2 kopie genu SMN2	4 (100,0)	4
		>2 kopie genu SMN2		3 (100,0)*	3	
	Skala HINE-2 oraz	NURTURE	NUS	2 kopie genu SMN2	15 (100,0)	15

Punkt końcowy		Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Populacja	n (%)	N
	kamień milowy określony przez WHO	(Strauss 2022)	(data odcięcia danych 29.03.2019 r.)		3 kopie genu <i>SMN2</i>	10 (100,0)	10
	Kamień milowy określony przez WHO	<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS	Ogółem	25 (100,0)	25
					2 kopie genu <i>SMN2</i>	15 (100,0)	15
					3 kopie genu <i>SMN2</i>	10 (100,0)	10
Kamień milowy określony przez WHO	<i>SPR1NT (Strauss 2022b)</i>	18 mies.	OA	2 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (100,0)	14	
Kamień milowy określony przez WHO	<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.		3 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (93,3)	15	
Stanie z podparciem / z pomocą	Skala HINE-2	<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024) poster</i>	12 (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	RYS	2 kopie genu <i>SMN2</i>	3 (37,5)	8
					≥3 kopie genu <i>SMN2</i>	5 (27,8)	18
	Skala BSID-III oraz kamień milowy określony przez WHO	<i>SPR1NT (Strauss 2022b)</i>	18 mies.	OA	2 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (100,0)	14
					<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.	3 kopie genu <i>SMN2</i>
Raczkowanie na rękach i kolanach	Skala HINE-2	<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)poster</i>	12,2–22,8 mies. (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)	RYS	2 kopie genu <i>SMN2</i>	2 (50,0)**	4
	Skala BSID-III	<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	OA	>2 kopie genu <i>SMN2</i>	3 (100,0)	3
	Kamień milowy określony przez WHO				2 kopie genu <i>SMN2</i>	9 (64,3)	14
	Skala BSID-III	<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.	OA	2 kopie genu <i>SMN2</i>	10 (71,4)	14
	Kamień milowy określony przez WHO				3 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (93,3)	15
Stoi bez podparcia / stanie samodzielne	Skala HINE-2	<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024) poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	RYS	2 kopie genu <i>SMN2</i>	1 (12,5)	8
					≥3 kopie genu <i>SMN2</i>	12 (66,7)	18
		<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	12,2–22,8 mies. (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)		2 kopie genu <i>SMN2</i>	2 (50,0)***	4
					>2 kopie genu <i>SMN2</i>	3 (100,0)	3
	Skala HINE-2 oraz kamień milowy określony przez WHO	<i>NURTURE (Strauss 2022)</i>	24 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS	2 kopie genu <i>SMN2</i>	9 (60,0)	15
	Skala BSID-III	<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	OA	3 kopie genu <i>SMN2</i>	10 (100,0)	10
	Kamień milowy określony przez WHO				2 kopie genu <i>SMN2</i>	11 (78,6)	14
Skala BSID-III oraz kamień milowy określony przez WHO	<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.	OA	3 kopie genu <i>SMN2</i>	10 (71,4)	14	
Chodzi bez podparcia / chodzenie samodzielne	Skala HINE-2	<i>RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster</i>	12 mies. (data odcięcia danych: 20.02.2023 r.)	RYS	2 kopie genu <i>SMN2</i>	1 (12,5)	8
					≥3 kopie genu <i>SMN2</i>	11 (61,1)	18
		<i>RAINBOWFISH (Finkel 2022)_poster</i>	12,2–22,8 mies. (data odcięcia danych: 01.07.2021 r.)		2 kopie genu <i>SMN2</i>	1 (25,0)^	4
					>2 kopie genu <i>SMN2</i>	3 (100,0)	3
	Skala HINE-2 oraz kamień milowy określony przez WHO	<i>NURTURE (Strauss 2022)</i>	24 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS	2 kopie genu <i>SMN2</i>	9 (60,0)	15
	Kamień milowy określony przez WHO	<i>NURTURE (de Vivo 2019)</i>	33,9 mies. (data odcięcia danych 29.03.2019 r.)	NUS	3 kopie genu <i>SMN2</i>	10 (100,0)	10
	Skala BSID-III				Ogółem	22 (88,0)	25
	Kamień milowy określony przez WHO	<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	OA	2 kopie genu <i>SMN2</i>	12 (80,0)	15
	Skala BSID-III oraz kamień milowy określony przez WHO				3 kopie genu <i>SMN2</i>	10 (100,0)	10
	Skala BSID-III	<i>SPR1NT (Strauss 2022_b)</i>	18 mies.	OA	2 kopie genu <i>SMN2</i>	9 (64,3)	14
Kamień milowy określony przez WHO	3 kopie genu <i>SMN2</i>				10 (71,4)	14	
Skala BSID-III oraz kamień milowy określony przez WHO	<i>SPR1NT (Strauss 2022)</i>	24 mies.	OA	3 kopie genu <i>SMN2</i>	14 (93,3)	15	

Punkt końcowy		Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Populacja	n (%)	N
	kamień milowy określony przez WHO	2022)					

BSID-III - skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3 (ang. Bayley Scales of Infant and Toddler Development - 3rd Edition); HINE 2 - skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt (ang. Hammersmith Infant Neurological Examination Part 2); NUS – nusinersen; OA - onasemnogen abeparowek; RYS – rysdyplam

W badaniu RAINBOWFISH osiągnięcie zdolności siedzenia bez podparcia w 12. miesiącu leczenia przez ≥ 5 sekund mierzone za pomocą skali BSID-III raportowano u 4 spośród 5 chorych. Z kolei zdolność do siedzenia bez podparcia przez ≥ 30 sek. raportowano u 7 spośród 8 chorych.

Większość niemowląt przez okres 12,2–22,8 miesięcy (najdłuższy dostępny okres obserwacji w badaniu RAINBOWFISH) osiągnęło kamienie milowe w zakresie przyjętych norm rozwojowych dla zdrowych dzieci ocenianych skalą HINE-2. Dane dla najpóźniejszej daty odcięcia, obejmującej największą liczbę chorych, wskazują, że w 12. miesiącu obserwacji ok. 68% i ok. 13% dzieci odpowiednio z ≥ 3 i z 2 kopiami genu *SMN2* nabyło umiejętność samodzielnego stania, a 61% i ok. 13% umiejętność samodzielnego chodzenia. Należy podkreślić, że w przebiegu SMA dochodzi do postępującej denerwacji mięśni szkieletowych, ogólnego osłabienia i utraty funkcji motorycznych [Ribero 2022]. Oznacza to, że osiągnięcie umiejętności stania oraz chodzenia świadczy o wysokiej skuteczności terapii RYS – bez leczenia chorzy na ogół nie są w stanie nawet samodzielnie siedzieć.

Większość niemowląt leczonych rysdyplamem przez ≥ 12 miesięcy osiągnęła niemal maksymalne wyniki w skali CHOP-INTEND – było to obserwowane we wszystkich subpopulacjach chorych wydzielonych ze względu na liczbę kopii genu *SMN2*.

SMA typu 1

Tabela 19. Wyniki skuteczności u chorych ze SMA typu 1 – porównanie pośrednie

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Badanie	OBS	Interwencja	Analiza MAIC			IS
					n	N	HR (95%CI) RYS vs NUS	
VFS	[redacted]	FIREFISH	12 mies.	RYS	[redacted]*	[redacted]**	[redacted]	[redacted]
		ENDEAR		NUS	[redacted]*	[redacted]**		
	Hawkins 2023 poster	FIREFISH	36 mies.	RYS	bd	41	0,19 (0,07; 0,35)	TAK
		SHINE-ENDEAR		NUS	bd	81		
OS	[redacted]	FIREFISH	12 mies.	RYS	[redacted]*	[redacted]**	[redacted]	[redacted]
		ENDEAR		NUS	[redacted]*	[redacted]**		
	Hawkins 2023 poster	FIREFISH	36 mies.	RYS	bd	41	0,22 (0,04; 0,47)	TAK
		SHINE-ENDEAR		NUS	bd	81		
HINE-2 ogółem	[redacted]	FIREFISH	12 mies.	RYS	[redacted]*	[redacted]**	[redacted]	[redacted]
		ENDEAR		NUS	[redacted]*	[redacted]**		
[redacted]	[redacted]	FIREFISH	12 mies.	RYS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		ENDEAR		NUS	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	FIREFISH	12 mies.	RYS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		ENDEAR		NUS	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	FIREFISH	12 mies.	RYS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		ENDEAR		NUS	[redacted]	[redacted]		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Badanie	OBS	Interwencja	Analiza MAIC			IS
					n	N	HR (95%CI) RYS vs NUS	
[REDACTED]	[REDACTED]	FIREFISH	12 mies.	RYS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		ENDEAR		NUS	[REDACTED]	[REDACTED]		
HINE-2 ogółem - analiza MAIC bez ASM	Hawkins 2023 poster	FIREFISH	36 mies.	RYS	bd	41	1,45 (1,21; 1,73)	TAK
		SHINE-ENDEAR		NUS	bd	81		
HINE-2 ogółem - analiza MAIC z ASM	Hawkins 2023 poster	FIREFISH	36 mies.	RYS	bd	41	1,73 (1,36; 2,19)	TAK
		SHINE-ENDEAR		NUS	bd	81		
CHOP-INTEND – wynik ≥40 punktów	[REDACTED]	FIREFISH	12 mies.	RYS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		ENDEAR		NUS	[REDACTED]	[REDACTED]		
CHOP-INTEND – poprawa ≥4 punkty	[REDACTED]	FIREFISH	12 mies.	RYS	[REDACTED]*	[REDACTED]**	[REDACTED]	[REDACTED]
		ENDEAR		NUS	[REDACTED]*	[REDACTED]**		
CHOP-INTEND – poprawa ≥4 punkty - Analiza MAIC bez ASM	Hawkins 2023 poster	FIREFISH	36 mies.	RYS	bd	41	2,89 (2,05; 4,07)	TAK
		SHINE-ENDEAR		NUS	bd	81		
CHOP-INTEND – poprawa ≥4 punkty - Analiza MAIC z ASM	Hawkins 2023 poster	FIREFISH	36 mies.	RYS	bd	41	1,72 (1,40; 2,13)	TAK
		SHINE-ENDEAR		NUS	bd	81		

ASM - dopasowanie harmonogramów pomiarów (ang. assessment schedule matching); CHOP-INTEND - skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych (ang. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); HINE-2 - skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt (ang. Hammersmith Infant Neurological Examination Part 2); MAIC - porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching adjusted indirect comparison); NUS – nusinersen; OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival); RYS – rysdyplam; VFS – przeżycie bez trwałej wentylacji (ang. ventilation-free survival);

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SMA typu 2/3

Tabela 20. Wyniki skuteczności u chorych ze SMA typu 2/3 – porównanie pośrednie – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Publikacja	Badanie	Interwencja/komparator	Efektywna wielkość próby/N	Zmiana względem wartości początkowej			MD (95% CI)	IS
					Analiza MAIC				
					Interwencja	Grupa kontrolna	Różnica względem grupy kontrolnej		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

Punkt końcowy	Publikacja	Badanie	Interwencja/komparator	Analiza MAIC					
				Efektywna wielkość próby/N	Zmiana względem wartości początkowej		Różnica względem grupy kontrolnej	MD (95% CI)	IS
					Interwencja	Grupa kontrolna			

HFMSE - rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammsersmith (ang. Expanded Hammersmith Functional Motor Scale); RULM - test modułu kończyny górnej (ang. The Revised Upper Limb Module)

Tabela 21. Wyniki skuteczności u chorych ze SMA typu 2/3 – porównanie pośrednie – zmienne dychotomiczne

Punkt końcowy	Publikacja	Badanie	Interwencja/komparator	Analiza MAIC					
				Efektywna wielkość próby/N	%		OR względem grupy kontrolnej	OR (95% CI)	IS
					Interwencja	Grupa kontrolna			

HFMSE - rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammsersmith (ang. Expanded Hammersmith Functional Motor Scale); RULM - test modułu kończyny górnej (ang. The Revised Upper Limb Module)

SMA typu 1-3: chorzy wcześniej leczeni

W związku z tym, że badanie JEWELFISH było badaniem oceniającym bezpieczeństwo, tolerancję, farmakodynamikę i farmakokinetykę rysydylamu w analizie wnioskodawcy odstąpiono od prezentacji eksploracyjnych punktów końcowych, tj. innych niż obejmujących bezpieczeństwo.

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

Tabela 22. Wybrane wyniki skuteczności praktycznej – zmiana istotna klinicznie

Punkt końcowy	Typ SMA	Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	n (%)	N
Istotna klinicznie zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej	SMA typu 3	Sitas 2024	≥ 1 rok*	RYS	5 (71,4)	7**
		Pechmann 2023a	38 mies.	NUS	17 (14,5)	117
			14 mies.		36 (23,2)	155^
		Gunther 2024	26 mies.	29 (24,4)	119^	

Punkt końcowy	Typ SMA	Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	n (%)	N
			36 mies.		18 (20,9)	86 [^]
Występowanie istotnej klinicznie zmiany wyniku w skali RHS / HFMSE względem wartości początkowej	SMA typu 3	Sitas 2024	≥ 1 rok*	RYS	2 (28,6)	7**
		Pechmann 2023a	38 mies.	NUS	42 (35,9)	117
		Gunther 2024	14 mies.		54 (34,6)	156 [^]
			26 mies.		44 (37,6)	117 [^]
			38 mies.		33 (39,8)	83 [^]

*12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu *compassionate use* (od grudnia 2020r.)

**7 spośród 31 chorych, u których odnotowano osiągnięcie klinicznie istotnej zmiany w ocenie funkcji motorycznych, spośród których 3 chorych było ambulatoryjnych (chodzących), a 4 chorzy byli chorymi siedzącymi (ang. *sitters*).

[^] do badania włączano chorych od 16. r.ż.

HFMSE - rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammsersmith (ang. Expanded Hammersmith Functional Motor Scale); RULM - test modułu kończyny górnej (ang. The Revised Upper Limb Module)

Wynik istotnie kliniczny to wynik ze zmianą w skali o 3 pkt w badaniu *Sitas 2024*. W badaniu *Pechman 2023a*, *Gunther 2024* i *Łusakowska 2023* była to zmiana o ≥2 pkt. Kryteria co do istotności klinicznej były bardziej restrykcyjne w badaniu dla RYS.

W badaniu *Sitas 2024* istotna klinicznie zmiana wyniku w skali RULM względem wartości początkowej została odnotowana u 5 z 7 pacjentów, natomiast występowanie istotnej klinicznie zmiany wyniku w skali RHS / HFMSE względem wartości początkowej u 2 z 7 pacjentów (okres obserwacji ≥ 1 rok).

W badaniach dotyczących nusinersenu (okres obserwacji od 14 do 38 m-cy, liczba pacjentów od 83 do 156) w przypadku RULM odsetek pacjentów ze zmianą istotną klinicznie wynosił od 14,5 do 24,4%, w przypadku RHS / HFMSE od 33 do 54%.

Ponadto w badaniu *Sitas 2024* analizowano jakość życia chorych (N=30, łącznie chorzy na SMA typu 2 i 3) przy pomocy kwestionariusza INQoL (ang. *Individualized Neuromuscular Quality of Life*). U żadnego chorego nie odnotowano pogorszenia jakości życia po leczeniu RYS. Wszyscy chorzy zgłosili w badaniu wstępnym osłabienie mięśni o różnym stopniu nasilenia, 21 zauważyło poprawę po zastosowanym leczeniu. Spośród 26 chorych, u których występowało zmęczenie na początku badania, u 22 (ok. 85%) odnotowano zmniejszenie stopnia nasilenia zmęczenia po leczeniu. U 4 spośród 7 chorych (ok. 57%) raportowano zmniejszenie bólu po terapii RYS. W wyniku leczenia zaobserwowano także poprawę w zakresie zdolności do wykonywania codziennych czynności, większej niezależności, poprawy relacji społecznych oraz postrzeganie siebie.

Wszyscy chorzy stwierdzili, że zauważyli korzystne efekty leczenia, z czego 3 chorych wskazało także, że leczenie niesie ze sobą szkodliwe skutki uboczne. Wszyscy chorzy potwierdzili przewagę korzyści z zastosowanego leczenia w stosunku do możliwych szkodliwych skutków ubocznych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 9.5 AKL wnioskodawcy.

SMA typu 1-3: chorzy wcześniej leczeni

Tabela 23. Wyniki skuteczności praktycznej – chorzy wcześniej leczeni – badanie Belancic 2024

Punkt końcowy	Typ SMA	Badanie (publikacja)	OBS	RYS		N	IS* [^]
				Średnia (SD)	Zmiana względem wartości początkowych		
CHOP-INTEND	1	Belancic 2024	6 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS	34,3 (23,6)	0,6	6	0,067
			12 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS	34,7 (23,3)	1,0		
HFMSE	3p	Belancic 2024	6 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS	55,0 (10,2)	0,2	4	0,897
			12 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS	55,5 (11,3)	0,7		
RHS	3a	Belancic 2024	6 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS	40,5 (14,3)	1,0	6	0,463
			12 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS	40,3 (15,6)	0,8		

*istotność podana w publikacji dotyczy ogólnej zmiany względem wartości początkowej, średnia (SD) wartość początkowa dla chorych na SMA typu 1: 33,7 (23,7); SMA typu 3p: 54,8 (10,2); SMA typu 3a: 39,5 (23,9)

[^]przedstawiono wyniki dla porównania za pomocą testu Friedmana

Głównym celem badania Belancic 2024 było wykazanie hipotezy non-inferiority (nie gorszej skuteczności) rysdyplamu w porównaniu z nusinersenem oraz ocena profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji w populacji chorych pediatrycznych i dorosłych z SMA. W badaniu Powell 2024 oceniono z kolei doświadczenia chorych dorosłych oraz rodziców dzieci chorych na SMA, po przejściu z leczenia nusinersenem na rysdyplam.

W badaniu Belancic 2024, dokonano oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, HFMSE oraz RHS odpowiednio w populacji chorych na SMA typu 1, 3p oraz 3a. Zarówno po 6, jak i 12 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS, wykazano nie gorszą od NUS skuteczność RYS (ang. non-inferiority) dla każdej z ocenianych skal. Po roku od zmiany leczenia z NUS na RYS raportowano zmianę względem wartości początkowych o 1,0; 0,7 oraz 0,8 punktów odpowiednio w skalach CHOP-INTEND, HFMSE oraz RHS. Ponadto, zgodnie z wynikami z badania Belancic 2024, po zmianie leczenia z NUS na RYS nie raportowano pogorszenia funkcji oddechowych wśród chorych.

Tabela 24. Wyniki skuteczności praktycznej – chorzy wcześniej leczeni – badanie Powell 2024

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RYS			NUS		
		OBS, średnia (zakres) [mies.]	n (%)	N	OBS, średnia (zakres) [mies.]	n (%)	N
Powell 2024	Pominięcie jakiegokolwiek dawki – ogółem	12,9 (9; 17)	7 (50,0)	14	28,2 (7; 35)	1 (7,1)	14
Powell 2024	Doświadczenie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego - ogółem	12,9 (9; 17)	5 (35,7)	14	28,2 (7; 35)	10 (71,4)	14
Efekty leczenia zgłaszane przez chorych							
Powell 2024	Poprawa w odczuwaniu zmęczenia	12,9 (9; 17)	12 (85,7)	14	28,2 (7; 35)	9 (64,3)	14
	Poprawa siły mięśniowej kończyn górnych		6 (42,9)	14		11 (78,6)	14
	Poprawa w oddychaniu		7 (50,0)	14		7 (50,0)	14
	Poprawa kontroli głowy		5 (35,7)	14		7 (50,0)	14
	Poprawa siły mięśniowej kończyn dolnych		4 (28,6)	14		5 (35,7)	14
	Poprawa mowy		5 (35,7)	14		4 (28,6)	14
	Poprawa koordynacji		3 (21,4)	14		4 (28,6)	14
	Poprawa połykania		2 (14,3)	14		3 (21,4)	14
	Poprawa żucia		2 (14,3)	14		2 (14,3)	14

W badaniu Powell 2024 oceniano doświadczenia chorych po zmianie leczenia z NUS na RYS. Ostatecznie ocenie poddano 14 chorych na SMA typu 1 (35,7%), 2 (28,6%) lub 3 (35,7%), których średnia wieku wyniosła w momencie wypełniania kwestionariusza 25,0 (zakres: 3,8; 57,6) lat. Kwestionariusz wypełniali dorośli chorzy lub w przypadku dzieci ich prawni opiekunowie.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że preferowaną postacią podania leku jest postać doustna RYS, w porównaniu do formy podania NUS (nakłucie lędźwiowe). Żaden z respondentów nie zgłosił niezadowolienia w stosunku do żadnego z leków, a poprawę w ocenie funkcjonowania fizycznego stwierdzono w przypadku otrzymywania obu interwencji. Większość chorych określiło zmianę leku z NUS na RYS jako właściwą decyzję.

W badaniu Powell 2024 (N=14) powody podjęcia decyzji o zmianie leczenia z NUS na RYS określono jako następujące: droga podania (100%), opinia rodziny (50%), porozumienie z lekarzami (50%), nowatorskość leku (28,6%), ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (28,6%), konsekwencje finansowe (21,4%), przekonania religijne (7,1%).

PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Tabela 25. Wnioski z przeglądów systematycznych

Przegląd	Przeszukane bazy	Wnioski
Pascual-Morena 2023	Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności rysdyplamu w odniesieniu do zdolności motorycznych i oddechowych oraz profilu	Spośród 582 zidentyfikowanych rekordów, 11 badań zostało włączonych do przeglądu systematycznego, a siedem do metaanalizy. W badaniach łącznie uwzględniono 641 uczestników, z rozpoznaniem SMA typu 1-3. Osiem badań obejmowało kohorty bez wcześniejszego leczenia terapią genową, podczas gdy trzy badania obejmowały uczestników leczonych NUS, OA lub RG7800. W ośmiu badaniach oceniano sprawność motoryczną, w pięciu - sprawność układu oddechowego, a w sześciu - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Przegląd	Przeszukane bazy	Wnioski
	<p>bezpieczeństwa u chorych z SMA.</p> <p>Publikacje do marca 2023 roku, z następujących źródeł: Medline (przez PubMed); Scopus; Web of Science; Cochrane Library;</p> <p>literatura szara oraz rejestry badań klinicznych, w tym: OpenGrey, Google Scholar, Clinical-Trials.gov i EudraCT</p>	<p>W wynikach wykazano poprawę sprawności motorycznych we wszystkich trzech fenotypach SMA, przy czym 57% uczestników z SMA typu 1 osiągnęło CHOP-INTEND ≥ 40 punktów, a ponad połowa chorych była w stanie przyjmować pokarm doustnie i kontrolowała głowę po 12 miesiącach leczenia, co rzadko obserwowano w historycznych kohortach. Obserwowano utrzymującą się poprawę w okresie obserwacji co najmniej 24 miesięcy. W przypadku SMA typu 1 istniały również dowody na to, że efekty leczenia mogą być większe u chorych przedobjawowych. RYS nie wydawał się mieć znaczącego wpływu na sprawność układu oddechowego, być może z powodu zmian w klatce piersiowej i skoliozy, którym hipotetycznie można by zapobiec poprzez wczesne podanie leku. Ponadto w SMA typu 2 i 3 zaobserwowano poprawę o około dwa punkty w skali MFM32 i RULM oraz jeden punkt w HFMSE. Co więcej, chociaż 15%-20% uczestników doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem, rzadko były one uznawane za poważne.</p> <p>Podsumowując, rysdyplam jest skutecznym i bezpiecznym lekiem we wszystkich trzech typach SMA: w SMA typu 1 stabilizuje i wpływa na poprawę sprawności motorycznych zgodnie z oceną CHOP-INTEND, a w SMA typu 2 i 3 zgodnie z oceną MFM32, HFMSE i RULM.</p>
Qiao 2023	<p>Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy była ocena bezpieczeństwa i skuteczności NUS i RYS w leczeniu chorych z SMA.</p> <p>Publikacje do 9 lipca 2023 roku, z następujących źródeł: PubMed; Embase; Web of Science; Cochrane</p>	<p>Z 310 zidentyfikowanych rekordów, do metaanalizy włączono łącznie 6 artykułów, w których wzięło udział 679 chorych z SMA. Każde z badań było podwójnie zaślepienie i obejmowało 178 chorych w grupie NUS, 275 chorych w grupie RYS i 226 chorych w grupie PLC. Przeprowadzono dwa badania fazy II i cztery badania fazy III.</p> <p>Metaanaliza obejmowała dane ze wszystkich zgłoszonych RCT. Według twórców, było to pierwsze badanie tego rodzaju, a jego celem była analiza skuteczności i bezpieczeństwa NUS i RYS w leczeniu chorych z SMA. W poprzedniej metaanalizie porównywano jedynie bezpieczeństwo i skuteczność NUS z PLC, a w niektórych badaniach wykazano poprawę wyników sprawności motorycznych i oddechowych u chorych z SMA po leczeniu NUS na podstawie danych RWE. W odróżnieniu od tych metaanaliz dodano trzy wysokiej jakości badania RCT w celu oceny leczenia SMA RYS i przeprowadzono analizy wrażliwości, aby zwiększyć wiarygodność wyników. Zaobserwowano, że grupa przyjmująca NUS osiągnęła klinicznie istotną poprawę sprawności motorycznych na podstawie wyników w testach HFMSE, RULM i HINE-2 w porównaniu z grupą kontrolną. Jednocześnie wiarygodne dane z włączonych badań nad RYS również zobrazowały znaczną poprawę wyników w skalach HFMSE, MFM32, RULM i SMAIS, wskazując na jego korzyść w zakresie dalszej poprawy lub stabilizacji sprawności motorycznych.</p> <p>W wynikach wykazano, że NUS i RYS były skuteczne w leczeniu chorych z SMA. W obydwu grupach profile bezpieczeństwa były podobne pod względem występujących zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną. Jednakże brak jest konkretnych badań, w których porównano ze sobą NUS i RYS. Konieczne są kolejne, poprawnie zaprojektowane RCT, uwzględniające szerszą perspektywę dla kryteriów włączenia, dłuższe okresy obserwacji i dokładniejsze metody oceny. Co więcej, w przyszłości potrzebne będą nowe badania populacyjne, aby lepiej określić optymalne zastosowanie każdego leku u chorych z SMA. Uwaga powinna zostać ponadto skierowana na opracowanie innych nowatorskich terapii modyfikujących przebieg choroby dla chorych z SMA w każdym wieku i na każdym etapie zaawansowania choroby.</p>
Ribero 2022	<p>Przeprowadzono porównania pośrednie w celu oszacowania skuteczności RYS w porównaniu z innymi terapiami dostępnymi w leczeniu SMA typu 1–3 w oparciu o aktualnie dostępne dowody z opublikowanych badań klinicznych. Publikacje do 1 marca 2021 roku, z następujących źródeł: Embase; Medline; Cochrane CENTRAL;</p> <p>Dodatkowe źródła informacji np. materiały konferencyjne, szara literatura, rejestry badań klinicznych</p>	<p>Wśród 1147 zidentyfikowanych rekordów odszukano 64 badania, w tym 26 badań klinicznych oraz 38 badań obserwacyjnych. Zidentyfikowano 17 badań klinicznych, w których oceniano dane z dwóch głównych populacji będących przedmiotem zainteresowania: SMA typu 1 oraz SMA typu 2 i 3. Do sześciu badań klinicznych włączono grupę chorych z SMA typu 1, 2 i 3.</p> <p>W przypadku SMA typu 1 analiza MAIC wykazała znaczną poprawę przeżycia i sprawności motorycznej oraz zmniejszone prawdopodobieństwo wystąpienia SAE podczas stosowania RYS w porównaniu z NUS. Ze względu na istotne różnice między badanymi populacjami nie można wyciągnąć konkretnych wniosków zarówno z analiz STC dotyczących RYS w porównaniu z OA w SMA typu 1, jak i analizy MAIC dotyczącej RYS w porównaniu z NUS w SMA typu 2 i 3. Wyniki potwierdzają, że stosowanie rysdyplamu stanowi lepszą alternatywę w porównaniu do NUS w leczeniu chorych z SMA typu 1. Dalsze analizy innych wyników i populacji (np. chorych przed wystąpieniem objawów), jak i badań RWE mogą dostarczyć dodatkowych dowodów porównywalnej skuteczności.</p> <p>W przeglądzie zidentyfikowano również badanie dotyczące rysdyplamu – JEWELFISH, jednak nie spełniało ono kryteriów włączenia badań do przeglądu (oceniani w nim chorych, którzy byli wcześniej leczeni w przebiegu SMA).</p>

4.1.5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zbiorcza analiza bezpieczeństwa

Celem zbiorczej analizy bezpieczeństwa było określenie długoterminowego profilu bezpieczeństwa rysdyplamu u osób chorych na SMA, które uczestniczyły w następujących badaniach klinicznych:

- FIREFISH (data odcięcia danych: 23 listopada 2021 r.) – 36. mies. obserwacji;
- SUNFISH (data odcięcia danych: 6 września 2021 r.) – 36. mies. obserwacji;

- JEWELFISH (data odcięcia danych: 31 stycznia 2022 r.) – 24 mies. obserwacji;
- RAINBOWFISH (data odcięcia danych: 1 lipca 2021 r.) – 12 mies. obserwacji.

Tabela 26. Wyniki zbiorczej analizy bezpieczeństwa – zgony

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Populacja		RYS	
				n (%)	N
Zgony	<i>Chiriboga 2023_b_poster</i>	chorzy objawowi	Ogółem	7 (1,5)*	465
			SMA typu 1	7 (9,1)*	77
			SMA typu 2/3	0 (0,0)	388

*6 chorych zmarło w trakcie badania FIREFISH; 1 niemowlę przerwało leczenie RYS i zmarło 3,5 miesiąca po odstawieniu leku.

W populacji chorych objawowych przyjmujących rysdyplam łącznie odnotowano 7 zgonów z powodu powikłań oddechowych związanych z SMA – zdarzenia te nie były związane z leczeniem RYS. Wszystkie wystąpiły u chorych na SMA typu 1.

Aby uwzględnić różne okresy obserwacji w badaniach klinicznych, zdarzenia niepożądane oceniano na podstawie czasu ekspozycji na lek wyrażonej jako liczba zdarzeń na 100 pacjentolat oraz w postaci odsetka chorych ze zdarzeniami. Wybrane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki zbiorczej analizy bezpieczeństwa – AEs skorygowane o ekspozycję

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Populacja		RYS	
				100 PY (95% CI)	
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>Chiriboga 2023_b_poster</i>	chorzy objawowi	ogółem	385,28 (374,65; 396,13)	
			SMA typu 1	393,59 (367,86; 420,66)	
			SMA typu 2/3	383,56 (371,93; 395,47)	
		chorzy przedobjawowi	ogółem	558,21 (460,26; 671,52)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	<i>Chiriboga 2023_b_poster</i>	chorzy objawowi	ogółem	0,54 (0,22; 1,12)	
			SMA typu 1	0 (0,0; 0,0)	
			SMA typu 2/3	3,17 (1,27; 6,53)	
		chorzy przedobjawowi	Ogółem	0 (0,0; 0,0)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane	<i>Chiriboga 2023_b_poster</i>	chorzy objawowi	Ogółem	25,92 (23,22; 28,85)	
			SMA typu 1	65,67 (55,42; 77,28)	
			SMA typu 2/3	17,73 (15,30; 20,44)	
		chorzy przedobjawowi	Ogółem	0,0 (0,0; 0,0)	

Zbiorcza analiza bezpieczeństwa dla rysdyplamu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem skorygowanych o ekspozycję była porównywalna w obydwu kohortach objawowej SMA – w przypadku SMA typu 1 wynosiła 393,59 na 100 PY, a w SMA typu 2/3 – 383,56 na 100 PY. W kohorcie chorych przedobjawowych wskaźnik osiągnął najwyższą wartość wynoszącą 558,21 na 100 PY.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję w grupie chorych z SMA typu 1 wynosiła 65,67 na 100 PY, natomiast w grupie chorych z SMA typu 2/3 wynosiła 17,73 na 100 PY. U chorych przedobjawowych nie odnotowano przypadków wystąpienia SAE.

Ponadto częstość występowania zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję zmniejszała się wraz z czasem leczenia RYS – najwyższy odsetek zdarzeń niepożądanych występował w okresie 0 – ≤6 miesięcy leczenia, zarówno wśród chorych z kohorty SMA typu 1, jak i SMA typu 2/3. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane na 100 PY u chorych z objawami obejmowały ból głowy, gorączkę oraz zapalenie górnych dróg oddechowych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 8.2 AKL wnioskodawcy

SMA typu 1-3: chorzy wcześniej leczeni

Ocena bezpieczeństwa dla porównania RYS stosowanego w populacji chorych na SMA typu 1-3, u których uprzednio zastosowano leczenie z zastosowaniem takich leków jak nusinersen, RG7800, olesoksym oraz AVXS-101 została przeprowadzona na podstawie wyników badania jednoramiennego JEWELFISH.

Wyniki zaprezentowano dla chorych ogółem oraz w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniej stosowane leczenie. Mediana czasu leczenia RYS wynosiła 3,02 mies. (w przypadku daty odcięcia danych 31.01.2020 r.), 17,0 mies. (w przypadku daty odcięcia danych 29.01.2021 r.) oraz 26,8 mies. (w przypadku daty odcięcia danych 31.01.2022 r.).

W czasie terapii RYS nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu we wszystkich analizowanych punktach czasowych. W przypadku czasu leczenia RYS wynoszącego 3,02 mies. (mediana) zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 72% chorych. W żadnym przypadku zdarzenia te nie stanowiły powodu zakończenia leczenia. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany było zakażenie górnych dróg oddechowych oraz ból głowy,

które odnotowano odpowiednio u ok. 13% i ok. 12% chorych ogółem. W czasie 26,8 mies. terapii RYS (mediana) wystąpienie zdarzeń niepożądanych raportowano u 96% chorych, a u 1 chorego odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do zakończenia leczenia. Podobnie jak w przypadku obydwu krótszych okresów obserwacji, najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była gorączka (ok. 24% chorych) i zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 21% chorych).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem wystąpiły u ok. 13% i 22% chorych ogółem, odpowiednio w najkrótszym i najdłuższym okresie leczenia.

Nie odnotowano przypadku wykluczenia z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w żadnym z analizowanych punktów czasowych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 8% i 20,2% chorych ogółem odpowiednio w przypadku mediany leczenia RYS wynoszącej 3,02 mies. oraz 24 mies. Najczęściej stwierdzano je w podgrupie chorych poddanych uprzednio terapii nusinersenem (krótszy okres leczenia) i OA (dłuższy okres leczenia). Pozostałe poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano z bardzo niską częstością.

Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odzwierciedlały chorobę podstawową. Liczba SAE sukcesywnie malała w drugim roku leczenia (Chiriboga 2023_poster).

Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowano u jednego chorego (uprzednio poddanego terapii olesoksymem).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 7.2 AKL wnioskodawcy

BEZPIECZEŃSTWO W BADANIACH RWE

Tabela 28. Wyniki bezpieczeństwa praktycznego – zbiorcze podsumowanie badań RWE dla RYS, NUS i OA

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	n (%)	N	
Zgony	Kwon 2022	Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) mies.	RYS	0 (0,0)	155	
	Sitas 2024	Czas leczenia: \geq 1 rok**		1 (3,2)***	31	
	Cornell 2024	Czas leczenia, średnia: 12,4 mies.		2 (2,2)	92	
	Zgony	Ergenekon 2022	180 dni (6 mies.)	NUS	6 (11,5)	52
		Kotulska 2022	1 rok		2 (0,7)*	292
		Pechmann 2023a	38 mies.		0 (0,0)	231
		Scheijmans 2022	Mediana (zakres): 38 (5; 52) mies.		1 (1,4)	69
		Pechmann 2023	38 mies.		3 (2,1)	143
		Pane 2023	4 lata		1 (2,1)	48
Servais 2024	Czas od wlewu OA do ostatniej wizyty, średnia (SD) [mies.]: 13,7 (8,9)#	OA	2 (1,2)*	168		
SAE ogółem	Kwon 2022	Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) mies.	RYS	14 (9,0)	155	
	Hahn 2022	Ok. 15 mies. Czas leczenia, średnia (SD) [mies.]: SMA typu 1: 5,0 (2,7), SMA typu 2: 3,4 (1,9)		3 (2,7)	111	
	Kotulska 2022	1 rok	NUS	0 (0,0)	292	
	De Wel 2021	14 mies.		0 (0,0)	16	
	Servais 2024	Czas od wlewu OA do ostatniej wizyty, średnia (SD) [mies.]: 13,7 (8,9)#	OA	31 (18,6)	167	
SAE związane z leczeniem ogółem	Kwon 2022	Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) mies.	RYS	2 (1,3)	155	
	Hahn 2022	Ok. 15 mies. Czas leczenia, średnia (SD) [mies.]: SMA typu 1: 5,0 (2,7), SMA typu 2: 3,4 (1,9)		1 (0,9)	111	
	Pane 2023	4 lata	NUS	0 (0,0)	48	
	Servais 2024	Czas od wlewu OA do ostatniej wizyty, średnia (SD) [mies.]: 13,7 (8,9)#	OA	8 (4,8)	167	
AE ogółem	Kwon 2022	Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) mies.	RYS	73 (47,1)	155	
	Hahn 2022	Ok. 15 mies. Czas leczenia, średnia (SD) [mies.]: SMA typu 1: 5,0 (2,7), SMA typu 2: 3,4 (1,9)		44 (39,6)	111	
	Sitas 2022	Czas leczenia: \geq 1 rok**		8 (25,8)	31	
	Cornell 2024	Czas leczenia, średnia: 12,4 mies.		34 (37,0)	92	
	Maggi 2020	14 mies.	NUS	48 (41,4)	116	
	Vázquez-Costa 2022	Średnia (SD): 16,06 (5,74) mies.		30 (76,9)	39	

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	n (%)	N
	Łusakowska 2023	30 mies. Czas leczenia, średnia (SD): 23 (14) mies.		36 (30,0)	120
	Pechmann 2023	38 mies.		74 (51,7)	143
	Pechmann 2023a	38 mies.		40 (17,3)	231
	Tscherter 2022	42 mies. Czas leczenia, średnia (min; max): 1,9 (0,5; 3,4) [lata]		15 (34,1)#	44
	Servais 2024	Czas od wlewu OA do ostatniej wizyty, średnia (SD) [mies.]: 13,7 (8,9)#	OA	54 (32,3)	167
AE prowadzące do zakończenia leczenia ogółem	Kwon 2022	Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) mies.	RYS	3 (1,9)	155
	Szabo 2020	Średnia: 408 dni (około 13,5 mies.)	NUS	0 (0,0)	54
	Vázquez-Costa 2022	Średnia (SD): 16,06 (5,74) mies.		2 (5,1)	39
	Scheijmans 2022	Mediana (zakres): 38 (5; 52) mies.		0 (0,0)	69
AE związane z leczeniem ogółem	Kwon 2022	Czas leczenia, mediana (zakres): 4,8 (0,3; 9,2) mies.	RYS	25 (16,1)	155
	Modrzejewska 2021	>18 mies.	NUS	0 (0,0)	26
	Scheijmans 2022	Mediana (zakres): 38 (5; 52) mies.		45 (65,2)	69

NUS – nusinersen; OA - onasemnogen abeparwówek; RYS – rysdyplam

*zgony nie były związane z terapią OA. Zgony wystąpiły wskutek niedrożności dróg oddechowych oraz niewydolności oddechowej związanej z wystąpieniem zachyłstowego zapalenia płuc

**12 (38,7%) z 31 chorych, było leczonych przez 2,5 roku (zakres: 29-31 miesięcy) w ramach programu compassionate use (od grudnia 2020 r.)

***42-letni mężczyzna chory na SMA typu 2 zmarł w innym szpitalu podczas leczenia zakażenia dróg oddechowych. Dokumentacja medyczna nie była dostępna. W wywiadzie anemia, z powodu której okresowo przyjmował suplementy żelaza. Nie przeprowadzono sekcji zwłok. Chory przyjmował rysdyplam przez 6 miesięcy, jego danych nie uwzględniono w analizie ze względu na krótki okres leczenia

W badaniu RWE dla RYS odnotowano od 1 (Sitas 2024, N=31) do 2 zgonów (Cornell 2024, N=82) w okresie obserwacji wynoszącym około rok, natomiast nie raportowano zgonów w krótszym okresie obserwacji z medianą 4,8 mies. (Kwon 2022, N=55).

W badaniach dla NUS dane były zróżnicowane i wskazywały na brak przypadków zgonów lub na odsetek chorych wynoszący maksymalnie 11,5%. W badaniu dla OA (Servais 2024, N=168) zgony wystąpiły u 2 chorych w czasie obserwacji wynoszącym średnio 13,7 mies.

W badaniach dla RYS ciężkie zdarzenia raportowano u 2,7-9% chorych, a ciężkie zdarzenia związane z leczeniem u 0,9-1,3% chorych, natomiast w przypadku NUS nie zgłoszono tej kategorii zdarzeń. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 18,6% chorych leczonych OA

Zdarzenia niepożądane ogółem w badaniach dla RYS raportowano u około 26-47% chorych, natomiast w badaniach dla NUS częstości występowania zdarzeń niepożądanych były wysoko zróżnicowane między badaniami (od około 17% do 77% chorych).

Ponadto zdarzeniami niepożądanymi, które występowały zarówno w badaniach dla RYS, jak i NUS były m.in. zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, wymioty, biegunka i gorączka. Raportowano je częściej w badaniach RWE dla NUS z wyjątkiem zakażenia górnych dróg oddechowych oraz biegunki, które częściej były raportowane w grupie RYS. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 12.1.1 AKL wnioskodawcy

SMA typu 1-3: chorzy wcześniej leczeni

W badaniu RWE *Belancic 2024* profil bezpieczeństwa RYS był zgodny ze znanym z charakterystyki produktu leczniczego. Dodatkowo zidentyfikowano jeden nowy, potencjalny obszar ryzyka związany z przyrostem masy ciała chorych – po 1 roku terapii RYS, u jednego chorego z SMA typu 3p raportowano zwiększenie masy ciała o 5 kg, z kolei u jednego chorego z SMA typu 3a odnotowano zwiększenie masy ciała o 10 kg. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 18.12 AKL wnioskodawcy

4.1.6. Informacje na podstawie innych źródeł

4.1.6.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.

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

ChPL Evrysdi

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) zarówno w przypadku postaci niemowlęcej SMA (Typ 1) jak i SMA o późniejszym przebiegu (Typ 2 i 3): biegunka, wysypka¹³ oraz gorączka (w tym bardzo wysoka gorączka).

Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności stosowania dotyczących stosowania produktu leczniczego Evrysdi wymieniono: potencjalny toksyczny wpływ na zarodek i płód, potencjalny wpływ na płodność u mężczyzn oraz toksyczny wpływ na siatkówkę.

URPL¹⁴

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych nie odnaleziono komunikatów dotyczących stosowania produktu leczniczego Evrysdi.

EMA¹⁵

Na stronie Europejskiej Agencji leków odnaleziono informację na temat najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Evrysdi. Najczęstsze działania niepożądane (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) to gorączka, wysypka, biegunka i ból głowy.

4.2. Komentarz Agencji

Wyniki przedstawione w analizie wnioskodawcy wydają się potwierdzać skuteczność rysydylamu w leczeniu SMA oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa, zarówno u chorych przedobjawowych, jak i chorych objawowych. Ponadto dostarczają danych długoterminowych, zarówno z badań klinicznych, jak i badań RWE.

W przypadku chorych wcześniej leczonych należy zwrócić uwagę, że przedstawione wyniki dotyczące skuteczności w tej populacji przedstawiono jedynie w oparciu o dwa badania RWE Belancic 2024 oraz Powell 2024, które pierwotnie nie kwalifikowały się do włączenia do analizy wnioskodawcy, głównie ze względu na niewielką liczbę chorych oraz brak wyników dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach PICOS.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak bezpośredniego porównania rysydylamu z aktywnymi komparatorami (nusinersenem i asemnogenem abeparwovek), a także to, że część dowodów naukowych dostępna jest jedynie w postaci posterów konferencyjnych. Ponadto, ze względu na charakter choroby, analiza skuteczności klinicznej opiera się w głównej mierze na punktach końcowych oceniających funkcje motoryczne w oparciu o odpowiednie skale. Należy jednak zwrócić uwagę, że zdaniem ekspertów klinicznych, którzy przekazali Agencji stanowiska, takie punkty końcowe jak stabilizacja lub poprawa funkcji motorycznych, oddechowych, opuszkowych, jakość życia pacjentów i opiekunów, należy uznać za punkty końcowe istotne klinicznie.

¹³ Obejmuje zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, rumień, zapalenie mieszków włosowych, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową.

¹⁴ <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa>

¹⁵ <http://www.ema.europa.eu/ema/>

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Evrysdi (ryśdyplam), stosowanym w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2.

Technika analityczna

Dla populacji chorych objawowych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), a także przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności (CEA).

Natomiast dla populacji z przedobjawowym rozpoznaniem SMA wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów i konsekwencji (CCA).

Porównane interwencje

W przypadku chorych objawowych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 ryśdyplam (RYS) porównano z nusinersenem (NUS), natomiast dla populacji z przedobjawowym rozpoznaniem SMA ryśdyplam porównano z nusinersenem oraz onasemnogenem abeparowek (OA).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (pacjent + NFZ). Wnioskodawca dodatkowo przeprowadził analizę z perspektywy społecznej (dla populacji objawowej). W niniejszej AWA odstąpiono od przedstawiania wyników z tej perspektywy, natomiast opisane są one w rozdz. 8 AE wnioskodawcy.

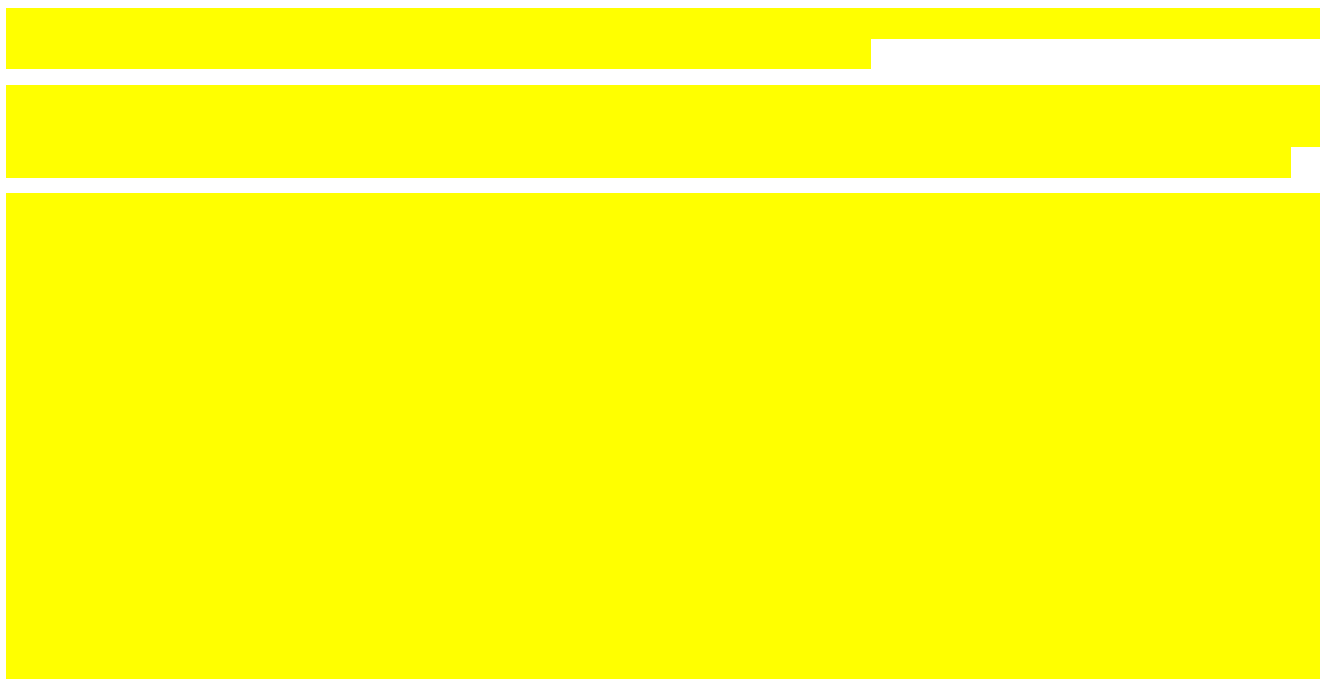
Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy dla analizy CUA (). Analiza minimalizacji kosztów uwzględniła 6-letni horyzont czasowy.

Model analizy

W analizie ekonomicznej CUA wykorzystano globalne modele Markowa, które zostały dostosowane tak, aby odpowiadały polskiej praktyce klinicznej i warunkom ekonomicznym. W modelach przyjęto założenie, że

Z uwagi na różnice w przebiegu choroby, nasileniu objawów oraz rokowaniu osobno modelowano skuteczność wnioskowanej terapii w poszczególnych subpopulacjach (SMA typu 1, SMA typu 2/3 oraz przedobjawowe SMA).

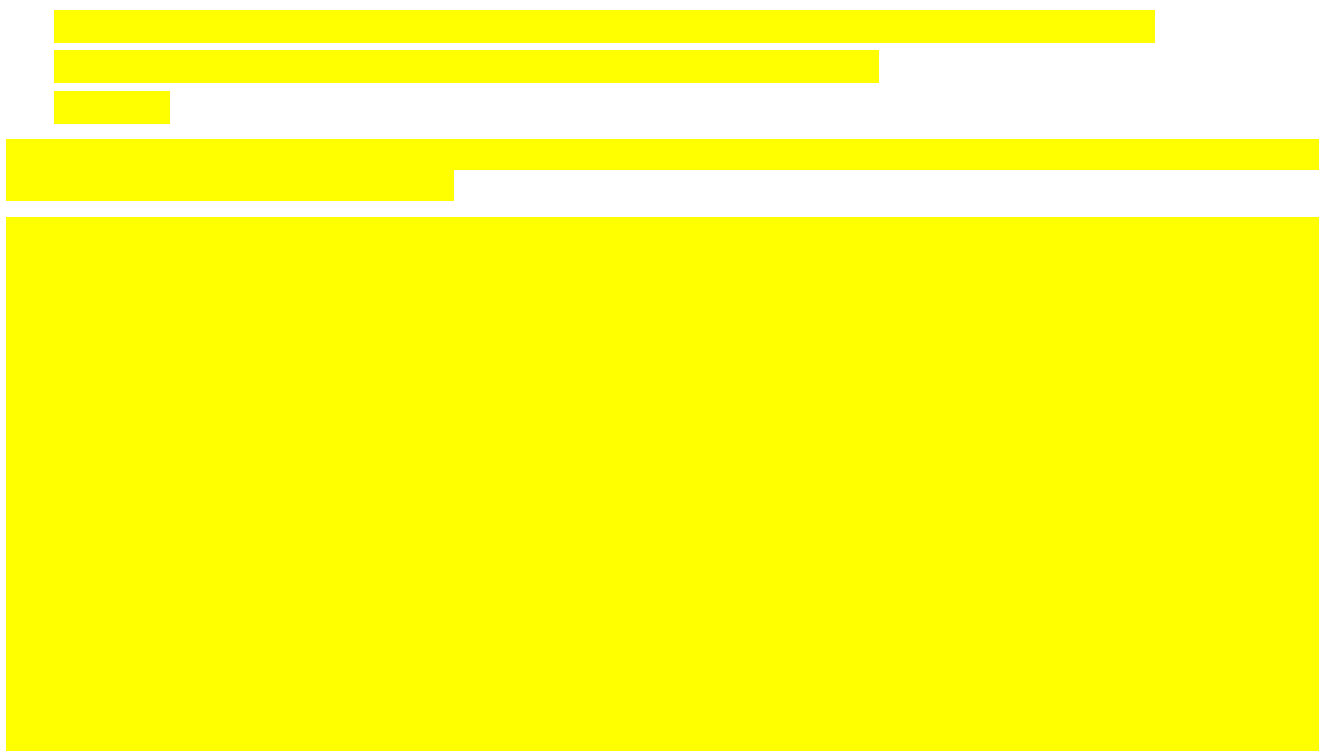


Rysunek 1. Struktura modelu dla chorych z SMA typu 1



Rysunek 2. Struktura modelu dla chorych z SMA typu 2/3





Rysunek 3. Struktura modelu dla chorych z przedobjawowym SMA

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

SMA typu 1



SMA typu 2/3



Przedobjawowe SMA

Poszczególne wartości liczbowe prawdopodobieństw przejść między stanami dla wszystkich subpopulacji oraz wygenerowane krzywe parametryczne dla RYS i NUS szczegółowo przedstawiono w rozdziale 5.2 AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, kwalifikacji, hospitalizacji, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.
- koszty fizjoterapii, rehabilitacji, świadczeń pielęgnacyjnych i żywienia;
- koszty wyrobów medycznych;
- koszty leczenia paliatywnego.

Oszacowane z wykorzystaniem tych danych koszty przyporządkowano do poszczególnych stanów w modelu (w zależności od modelowanego typu SMA), wykorzystując dane z badania.

Pozostałe kategorie kosztów (np. koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych) uznano za nieróżniące w każdym z modeli. Wg wnioskodawcy: „wyróżnione w modelach globalnych działania/zdarzenia niepożądane należą do łagodnych stanów (np. podwyższenie parametrów krwi) bądź powikłań (np. biegunka, wysypka itp.). Ich leczenie nie wiąże się ze znaczącymi kosztami dla płatnika publicznego. Ponadto, leczenie wyróżnionych działań/zdarzeń niepożądanych może być pośrednio uwzględnione w ramach uwzględnionych świadczeń w już rozpatrywanych kosztach diagnostyki bądź hospitalizacji”. Koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych nie były zatem brane pod uwagę w obliczeniach wnioskodawcy.

Koszt ocenianej technologii

W analizie wnioskodawcy dawkowanie rysdyplamu przyjęto wg zapisów ChPL Evrysdi.

Tabela 29. Dawkowanie rysdyplamu przyjęte w analizie

Wiek i masa ciała	Dawkowanie
< 2 miesiące	0,15 mg/kg mc.
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

W przypadku CUA (horyzont dożywotni) przyjęto,

W scenariuszu podstawowym analizy wnioskodawcy założono zużycie rysdyplamu wg ilości podawanych mg leku, natomiast w ramach analizy wrażliwości przedstawiono scenariusz zakładający potencjalne straty leku wynikające z konieczności przygotowania jednorazowo większej ilości produktu leczniczego niż należy podać jednemu pacjentowi (zgodnie z ChPL Evrysdi przygotowany roztwór leku należy zużyć w ciągu maksymalnie 64 dni, a niewykorzystany lek zutilizować).

Szczegółowe dane i współczynniki przyjęte do wyznaczenia dawkowania opisano w rozdz. 6.1.1 AE wnioskodawcy.

Tabela 30. Koszty produktu leczniczego Evrysdi

Produkt	CZN	UCZ	CHB	WLF	Koszt pacjenta	CHB z RSS
Evrysdi butelka, roztwór, 60 mg (0,75 mg/ml)						

Skróty: CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto, RSS – instrument podziału ryzyka, UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania

Koszt komparatorów

Zarówno nusinersen, jak i terapia genowa onasemnogenem abeparwówek są refundowane w ramach PL B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” i wydawane pacjentom bezpłatnie. Efektywne ceny tych leków (za opak. Spinraza 12 mg oraz 6 866 640 PLN za opak. Zolgensma 2x 10vg/ml) oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ (Komunikat o refundacji aptecznej, programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń 2022 - czerwiec 2023) oraz wg danych przetargowych. W przypadku nusinersenu wnioskodawca uwzględnił instrument dzielenia ryzyka typu CAP oraz prognozowane zużycie tego leku wg założeń analizy wpływu na budżet.

Wg ChPL Spinraza leczenie nusinersenem należy rozpocząć możliwie jak najszybciej po rozpoznaniu podając 4 dawki wysycające w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawka podtrzymująca powinna być podawana następnie raz na 4 miesiące. Zalecana dawka (nasycająca i podtrzymująca) to 12 mg (5 ml) podawane dooponowo przez nakłucie lędźwiowe lub przez nakłucie podpotyliczne. Wg ChPL Zolgensma terapię genową onasemnogenem abeparwówek podaje się w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym, a wielkość dawki ustalana jest na podstawie masy ciała chorego.

Tabela 31. Koszt leków uwzględnione w analizie wnioskodawcy (PLN)

Średni koszt na cykl		Rysdyplam bez RSS	Rysdyplam z RSS	Nusinersen	Onasemnogen abeparwówek
Przedobjawowe rozpoznanie SMA	w 1. Roku				6 866 640,00
	w 2. Roku				0
	w 3. Roku				0
	w 4. Roku				0
	w 5. Roku				0
	w 6. Roku				0
Typ 1	w 1. Roku				n/d
	w 2. Roku				
	w 3. Roku				
	w 4. Roku				
	w 5. Roku				
	w 6. roku i kolejnych				
Typ 2/3	w 1. Roku				n/d
	w 2. roku i kolejnych				

Koszty podania leków

Ze względu na doustną formę podania rysydylamu w analizie przyjęto zerowy koszt podania tego leku. Przyjęto, że przepisanie leków będzie odbywać się w ramach wizyt monitorujących. Koszt podania nusinersenu (555 PLN u dzieci i 553 PLN u dorosłych) określono na podstawie średniej wyceny świadczeń realizowanych w ramach Programu lekowego leczenia SMA w I poł. 2022 roku, natomiast w przypadku OA (541 PLN) na podstawie wyceny świadczenia „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci”.

Koszty diagnostyki, monitorowania, hospitalizacji, kwalifikacji i oceny skuteczności leczenia

Koszt badań diagnostycznych związanych z monitorowaniem i oceną skuteczności leczenia w proponowanym programie lekowym przyjęto jako koszt świadczeń ryczałtowych w ramach PL B.102.FM: „Diagnostyka w programie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni – 1 rok terapii” (1200 PLN) oraz „Diagnostyka w programie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni – 2 i kolejny rok terapii” (600 PLN).

Jako koszt kwalifikacji chorych do PL (338 PLN) przyjęto koszt świadczenia „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności”.

oraz na podstawie AWA Spinraza 2017 przyjęto, że w trakcie leczenia SMA chorzy będą hospitalizowani w ramach planowych wizyt, wizyt nagłych w celu diagnostyki bądź leczenia chorób współistniejących (ze wskazań oddechowych bądź innych) lub operacji skoliozy. Oszacowany wg Sprawozdań NFZ za I półrocze 2022 r. ważony koszt tych hospitalizacji wyniósł 505 PLN. Szczegółowe wyliczenia poszczególnych hospitalizacji przedstawiono w rozdz. 6.5 AE wnioskodawcy.

Tabela 32. Uwzględnione w analizie wnioskodawcy koszty hospitalizacji

Grupa świadczeń	Świadczenie/jednostka uwzględnione w ramach kategorii	Koszt świadczenia / Kategorii świadczeń (PLN)
Hospitalizacja nagła (wskazania oddechowe)	A30 - Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni, 5.51.01.0001030 / A86 - Choroby neuronu ruchowego, 5.51.01.0001086	5 836,63
Hospitalizacja nagła (inne wskazania)	F04 - Diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego, 5.51.01.0006004; F07E - Choroby przełyku > 65 r.ż., 5.51.01.0006109; F07F - Choroby przełyku < 66 r.ż., 5.51.01.0006110	2 315,04
Hospitalizacje planowe z innych powodów niż podanie leków - Program lekowy	Hospitalizacja w PL	505,30
Operacja skoliozy	H51 - Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa, 5.51.01.0008051 / H52 - Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów, 5.51.01.0008052 / H53 - Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów, 5.51.01.0008053 / PZH08 - Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa < 18 r.ż.	15 645,94

Koszty fizjoterapii, rehabilitacji, świadczeń pielęgnacyjnych i żywienia

W analizie wnioskodawcy przyjęto również, że w trakcie leczenia chorzy na SMA będą pod opieką fizjoterapeutów a także będą korzystać z rehabilitacji ogólnoustrojowej, rehabilitacji neurologicznej oraz będą mieli zapewnione odpowiednie żywienie i opiekę pielęgnacyjną. Na podstawie Zarządzenia dot. rehabilitacji leczniczej (Nr 7/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 stycznia 2023 r.) określono świadczenia i koszty

Tabela 33. Koszt świadczeń rehabilitacyjnych uwzględnionych w analizie wnioskodawcy

Grupa świadczeń	Świadczenie/jednostka	Koszt świadczenia / jednostki NFZ (PLN)
Fizjoterapia domowa	Fizjoterapia domowa: wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych / Fizjoterapia domowa: porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych	44,61
Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym	Rehabilitacja dzieci z zaburzeniami wieku rozwojowego w ośrodku/oddziale dziennym (osobodzień) / Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym (osobodzień)	139,95

Grupa świadczeń	Świadczenie/jednostka	Koszt świadczenia / jednostki NFZ (PLN)
Rehabilitacja neurologiczna – kategoria I	Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowej w szpitalu - kategoria I / Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowej w zakładzie rehabilitacji leczniczej - kategoria I (osobodzień)	358,19
Rehabilitacja neurologiczna – kategoria II	Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowej w szpitalu - kategoria II / Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowej w zakładzie rehabilitacji leczniczej - kategoria II (osobodzień)	203,30
Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych	Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych (osobodzień)	110,01
Żywnienie pozajelitowe w warunkach domowych	żywnienie pozajelitowe dzieci w warunkach domowych / żywnienie pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych	377,47

Koszty świadczeń zespołu długoterminowej opieki domowej dla pacjentów wentylowanych mechanicznie, świadczeń zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie oraz świadczeń w pielęgniarstwie długoterminowej domowej oparto na wycenieniu z Zarządzenia świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze (Nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 25 kwietnia 2022 r.). Oszacowany koszt świadczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Koszt świadczeń opieki pielęgnacyjnej

Grupa świadczeń	Świadczenia/jednostki	Koszt kategorii świadczeń / jednostek NFZ (PLN)
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	183,25
Zespół długoterminowej opieki domowej	Świadczenia w pielęgniarstwie długoterminowej domowej	37,48

Koszty wyrobów medycznych

W swojej analizie wnioskodawca uwzględnił również koszt wyrobów medycznych, z których będą korzystali chorzy (). Koszty odpowiednich produktów (wózek inwalidzki, pionizator, balkonik, gorset, kula, orteza) określono z wykorzystaniem Wykazu wyrobów medycznych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie). W celu wyboru konkretnych produktów wnioskodawca wykorzystał publikację Fujak 2011 oraz materiały ze strony australijskiego towarzystwa ortopedyczno-protetycznego AOPA (The Australian Orthotic Prosthetic Association) z 2021 roku. W celu oszacowania zużycia wyrobów medycznych dla chorych w modelowaniu do wyodrębnionych kosztów przypisano konkretne świadczenia. W analizie uwzględniono inny odsetek dzieci oraz dorosłych, określony w zależności od rozpatrywanego typu modelowania . Wykaz uwzględnionych produktów oraz ich koszt przedstawiono w rozdz. 6.8 AE wnioskodawcy.

Koszty leczenia paliatywnego

, że chorzy z SMA korzystali z opieki paliatywnej w ramach hospicjum domowego. Koszt takiego leczenia został oszacowany na podstawie Zarządzenia opieka paliatywna (Nr 45/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 1 marca 2023 r.). W zależności od rozpatrywanego typu modelowania uwzględniony został inny odsetek dzieci ()

Tabela 35. Koszt opieki paliatywnej

Grupa świadczeń	Świadczenie/jednostka	Koszt świadczenia / jednostki NFZ (PLN)	
		Typ 1	Typ 2/3
Opieka paliatywna - hospicjum domowe	świadczenia w hospicjum domowym / świadczenia w hospicjum domowym dla dzieci		

Użyteczności stanów zdrowia

Do wyznaczenia użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu CUA wnioskodawcy wykorzystano, odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badań jakości życia, opracowania Lloyd 2019.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]. Dodatkowo w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniono również wartości użyteczności przyjęte w trakcie oceny leku nusinersen przez brytyjską agencję NICE (NICE TA588).

Tabela 36. Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej CUA 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]

Dyskontowanie

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Szczegółowy wykaz parametrów kosztowych uwzględnionych w analizie wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 7 AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Ze względu na to, iż wyniki z perspektywy wspólnej w minimalnym stopniu różnią się od wyników z perspektywy NFZ w AWA przedstawiono wyniki jedynie tej drugiej.

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej CUA w populacji SMA typu 1 – RYS vs NUS

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

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

Skróty: NUS - nusinersen, RYS- rysdyplam,



Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej CUA w populacji SMA typu 2/3 – RYS vs NUS

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

Skróty: NUS - nusinersen, RYS- rysdyplam,



Analiza kosztów konsekwencji (CCA)

W populacji pacjentów z bezobjawowym SMA wnioskodawca przedstawił wyniki analizy minimalizacji kosztów.

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej w populacji pacjentów bezobjawowych - analiza CCA

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

Skróty: NUS - nusinersen, OA - onasemnogen abeparawek, RYS- rysdyplam,

Jednak w opinii analityków Agencji, 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. W związku z powyższym podstawę analizy ekonomicznej dla populacji pacjentów z bezobjawowym SMA powinna stanowić analiza kosztów-konsekwencji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej przez wnioskodawcę w analizie podstawowej CUA szacunkowe wartości progowe cen zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progui¹⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej. Ceny uwzględniające RSS oraz nieuwzględniające RSS są takie same.

Tabela 40. Ceny progowe (ceny zbytu netto)

RYS vs NUS	Populacja SMA typu 1		Populacja SMA typu 2/3	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Cena progowa				

Oszacowane w ramach CUA w populacji chorych z SMA typu 1 wartości progowe cen zbytu netto wnioskowanych leków są . Natomiast w populacji chorych z SMA typu 2/3 oszacowane wartości progowe cen zbytu netto wnioskowanych leków są .

W populacji pacjentów bezobjawowych w związku z nieodnalezieniem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii refundowanych w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. W związku z powyższym wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CUR), .

Tabela 41. Wyniki analizy CUR oraz cena zgodna z art. 13 ust. 3

Parametr	RYS	NUS	OA
Perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna z RSS			
Całkowity koszt (PLN)			
QALY			
Całkowity koszt (PLN) / QALY			
Cena zbytu netto za opak. leku Evrysdi zgodna z art. 13 (PLN)			
Perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna bez RSS			
Całkowity koszt (PLN)			
QALY			
Całkowity koszt (PLN) / QALY			
Cena zbytu netto za opak. leku Evrysdi zgodna z art. 13 (PLN)			

Skróty: NUS - nusinersen, OA - onasemnogen abeparrowek, RYS- rysdyplam,

¹⁶ 190 380 zł/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

Analiza deterministyczna

W ramach analizy deterministycznej testowano następujące parametry:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

W przeprowadzonej analizie wrażliwości w populacji pacjentów z SMA typu 1 największy wzrost ICUR w stosunku do scenariusza podstawowego w wariancie z RSS uzyskano dla wariantów, w których przyjęto alternatywnie:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

W populacji pacjentów z SMA typu 2/3 największy wzrost ICUR odnotowano w przypadku:

- [Redacted]
- [Redacted]

Wyniki analizy w perspektywie wspólnej były spójne względem wyników z perspektywy NFZ.

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (w programie MS Excel). Testowane parametry przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

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

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



Rysunek 4. Wyniki PSA dla modelu SMA typu 1 (RYS vs NUS) - wariant z RSS z perspektywy NFZ



Rysunek 5. Wyniki PSA dla modelu SMA typu 2/3 (RYS vs NUS) - wariant z RSS z perspektywy NFZ

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. 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?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo w subpopulacji pacjentów z bezobjawowym SMA przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów. W opinii analityków Agencji, w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego w ramach analizy klinicznej, 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.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Jak zaznaczono powyżej, w opinii analityków AOTMiT, przedstawione w ramach analizy klinicznej dowody naukowe w subpopulacji pacjentów z przedobjawowym SMA nie umożliwiają wnioskowania o terapeutycznej równorzędności rysdyplamu i komparatorów.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie CUA przyjęto [redacted]. Przeprowadzone przez wnioskodawcę analizy CMA oraz CCA uwzględniły 6-letni horyzont czasowy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 5 oraz 12)

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Dodatkowe ograniczenia:

Należy zwrócić uwagę, że ze względu na brak odpowiednich danych w analizie wykorzystano [Redacted content]

[Redacted content]



5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 5 oraz 12).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowe ograniczenia:

Zdaniem analityków Agencji przyjęte w analizie wnioskodawcy [Redacted]

[Redacted] . W związku z powyższym analitycy AOTMiT przeprowadzili obliczenia

własne wyników analizy uwzględniające efektywne ceny ww. leków, które przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Model AE został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu (wprowadzono zerowe skrajne wartości wejściowe oraz testowano powtarzalność wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu).

Sprawdzono również czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelach stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modeli.

Walidacja zewnętrzna

Wg wnioskodawcy: *W modelu chorych z przedobjawowym rozpoznaniem SMA walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, w których testowano przyjęcie alternatywnych wartości parametrów określających skuteczność porównywanych interwencji, dowodzących stabilności uzyskanych wyników.*

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych i odnaleziono trzy publikacje w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji - analizy NICE TA755 („Risdyplam for SMA”), PBAC 2021 oraz Fernandes 2024.

W raporcie NICE, podobnie jak w niniejszej analizie, w modelu dla SMA typu 2 i 3 wykorzystano dane kliniczne z badania SUNFISH. W modelu dla typu 1 SMA wykorzystano dane kliniczne z badania FIREFISH z wykorzystaniem analizy MAIC. Wartości ICUR dla scenariusza podstawowego dla rysdyplamu w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą wynosiły poniżej 30 000 £/QALY w przypadku SMA typu 2 i 3, natomiast w przypadku SMA typu 1 przekraczały 50 000 £/QALY (dokładne wartości ICUR są utajnione).

Analiza Fernandes 2024 miała na celu ocenę opłacalności terapii onasemnogenem abeparwówek w porównaniu do nusinersenu i rysdyplamu w leczeniu SMA typu 1 z perspektywy brazylijskiego systemu opieki zdrowotnej. W analizie wskazano, iż onasemnogen abeparwówek jest skuteczniejszą opcją niż nusinersen i rysdyplam, aczkolwiek wiąże się z bardzo wysokim inkrementalnym kosztem. Współczynnik opłacalności kosztowej dla RYS względem NUS wyniósł (w przeliczeniu) ok. 760 tys. PLN/QALY.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił podsumowanie oceny australijskiej agencji HTA (PBAC) dla rysdyplamu w leczeniu SMA. Lek oceniono w ramach trzech populacji chorych: z SMA typu 1/2/3a w wieku poniżej 18 r.ż., z SMA typu 3b w wieku poniżej 18 r.ż. oraz z SMA typu 1/2/3 powyżej 18 r.ż. W pierwszej z wymienionych populacji wykonano analizę minimalizacji kosztów RYS vs NUS (wskazano, że stosowanie RYS wiąże się z oszczędnościami związanymi z brakiem kosztu podania leku), w drugiej populacji nie przedstawiono odrębnych wyników efektywności kosztowej (określono jednak, iż najlepszym komparatorem w tej populacji jest BSC), w trzeciej zaś populacji wykonano CUA RYS vs BSC (ICUR w ramach porównania RYS vs BSC wyniósł ponad \$1,055,000/QALY).

Szczegółowy opis przeprowadzonych walidacji znajduje się w rozdziale 11 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Zakres przeprowadzonych przez wnioskodawcę walidacji w opinii analityków Agencji można uznać za wystarczający. Należy dodać, że w analizie brytyjskiej agencji NICE wskazano na niepewności przyjętych w modelu założeń, takich jak długoterminowe korzyści ze stosowania rysdyplamu czy niepewności związanej z uwzględnianiem wartości użyteczności opiekuna.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z udostępnieniem przez MZ (pismem nr PLR.4500.8.2024.MSO) decyzji dotyczących instrumentów dzielenia ryzyka dla produktów leczniczych refundowanych w ramach programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji postanowili przedstawić wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające efektywne ceny ww. produktów leczniczych.

Przyjęte do obliczeń ceny leku Spinraza oraz Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Efektywne ceny leków (uwzględniające RSS) przyjęte w obliczeniach AOTMiT

Lek	Ceny przyjęte w analizie wnioskodawcy (PLN)	Ceny wg danych NFZ (PLN)
Evrysdi (rysdyplam) butelka, roztwór, 60 mg (0,75 mg/ml)		
Spinraza (nusinersen) roztwór do wstrzykiwań, 12 mg		
Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	6 866 640,00	

Wyniki przeprowadzonych przez analityków Agencji obliczeń własnych CUA wskazują, że w przypadku

Wyniki z perspektywy wspólnej, podobnie jak w przypadku analizy podstawowej wnioskodawcy, są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ.

Tabela 45. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji (analiza CUA)

Parametr	Analiza CUA RYS vs NUS (wariant z RSS, perspektywa NFZ)	
	Analiza podstawowa wnioskodawcy	Obliczenia własne AOTMiT
Populacja pacjentów z SMA typu 1		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Populacja pacjentów z SMA typu 2/3		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

W przypadku subpopulacji pacjentów z bezobjawowym SMA po uwzględnieniu efektywnych cen produktów leczniczych Spinraza oraz Zolgensma

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

¹⁷ <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>

¹⁸ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html>

Tabela 46. Wyniki obliczeń własnych AOTMiT w populacji pacjentów bezobjawowych - analiza CCA

Kategoria	RYS z RSS	NUS	OA
Całkowity koszt terapii (PLN)			
QALY			
LY			
Całkowity koszt / QALY (CUR)			
Całkowity koszt / LY (CER)			

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy w subpopulacji pacjentów z SMA typu 1., 2. oraz 3. przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano rysdyplam z nusinersenem. Natomiast w subpopulacji pacjentów z przedobjawowym rozpoznaniem SMA wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów-konsekwencji (CCA). Należy jednak zaznaczyć, że w opinii analityków Agencji, przedstawione w ramach analizy klinicznej dowody naukowe nie umożliwiają wnioskowania o terapeutycznej równorzędności rysdyplamu i komparatorów, w związku z czym podstawę analizy ekonomicznej w tej subpopulacji powinna stanowić analiza kosztów-konsekwencji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowane w ramach CUA w populacji chorych z SMA typu 1 wartości progowe cen zbytu netto wnioskowanych leków

W populacji pacjentów bezobjawowych w związku z nieodnalezieniem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii refundowanych w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, a oszacowane ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CUR),

W przeprowadzonej analizie wrażliwości w populacji pacjentów z SMA typu 1., 2. czy 3. największy wzrost wartości ICUR w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla scenariuszy przyjmujących alternatywne wartości

Ponieważ przyjęte w analizie wnioskodawcy ceny komparatorów (nusinersenu oraz terapii OA)

W ramach analizy ekonomicznej nie zaobserwowano wpływu zmian w treści programu lekowego B.102.FM (obowiązującego od kwietnia 2024 roku) na wyniki AE. W opinii wnioskodawcy: *„Wprowadzenie możliwości zamiany leczenia z nusinersenu na rysdyplam 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.”*

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym 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 rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla produktu Evrysdi (rysdyplam, RYS) o pacjentów nowo zdiagnozowanych (w tym w wieku poniżej 2 mies.) nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub nusinersenem oraz uwzględnienie pacjentów uprzednio leczonych nusinersenem, u których wystąpiły objawy niepożądane w trakcie leczenia lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana leczenia z nusinersenu na rysdyplam wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta.

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 tożsama z perspektywą 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 lipca 2024 r. do czerwca 2026 r.).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym przyjęto brak refundacji produktu Evrysdi w omawianym wskazaniu¹⁹, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem Evrysdi będzie finansowana ze środków publicznych w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań obejmując populację docelową.

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.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Evrysdi zakładają finansowanie go w ramach istniejącej grupy limitowej: 1254.0, Rysdyplam. Jednocześnie wnioskowany produkt leczniczy będzie wyznaczać podstawę limitu we wspomnianej grupie.

¹⁹ Rysdyplam jest obecnie refundowany z budżetu płatnika publicznego w ramach Programu Lekowego B.102 wyłącznie u pacjentów w wieku 2 miesięcy i starszych mających udokumentowane przeciwwskazania do leczenia nusinersenem (NUS) lub pacjentów, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii NUS w trakcie leczenia nusinersenem. W obecnych warunkach przyjęto, że w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni w populacji chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 stosowany jest jedynie NUS, a w populacji chorych przedobjawowych posiadających od jednej do trzech kopii genu SMN2 wykorzystuje się NUS i onasemnogen abeparwówek (OA), zaś w populacji z 4 kopiami SMN2 tylko NUS.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje pacjentów z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2.²⁰ W analizie uwzględniono dwie grupy chorych: nowo diagnozowanych oraz z już zdiagnozowanym SMA.

W ramach BIA uwzględniono zniesienie ograniczenia wiekowego (poszerzenie wskazania refundacyjnego dla RYS o pacjentów nowozdiagnozowanych nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub nusinersenem oraz uwzględnienie pacjentów uprzednio leczonych nusinersenem, u których wystąpiły objawy niepożądane w trakcie leczenia lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana leczenia z nusinersenu na rysydylam wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta).

Na podstawie badania przesiewowego noworodków oszacowano liczbę chorych nowo diagnozowanych w uwzględnionym horyzoncie czasowym posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2. Ponadto wnioskowaną populację stanowią także chorzy nowo diagnozowani na podstawie objawów klinicznych wśród pacjentów, którzy nie zostali objęci badaniem przesiewowym i chorzy zdiagnozowani wcześniej, którzy mogliby zmienić terapię z obecnie stosowanego leczenia z wykorzystaniem nusinersenu na terapię z wykorzystaniem rysydylamu (pacjenci objawowi z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3).

Poszczególne etapy oszacowań populacji w ramach podgrup: chorych przedobjawowych²¹ posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 oraz chorych objawowych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3. na podstawie analizy wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47 Etapy oszacowań populacji na podstawie analiz wnioskodawcy

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
1	Populacja chorych przedobjawowych SMA wśród noworodków	72 ²²	Dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące realizacji programu badań przesiewowych w kierunku SMA oraz dane pochodzące z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych zajmujących się chorymi z SMA (od 2021 r. do 8.08.2024r.) https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/badania-przesiewowe-noworodkow-na-sma-ile-przypadkow-w-polsce
2			
3			
4		²³	
5			

²⁰ Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy stanowi rozszerzenie populacji z raportu z 2021 r. (OT.4231.52.2021), która wówczas obejmowała 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. Aktualny wniosek obejmuje dodatkowo grupę najmłodszych pacjentów do 2 miesiąca życia.










²¹ Wnioskodawca założył, że wszyscy chorzy diagnozowani w kierunku SMA na podstawie badania przesiewowego są chorymi przedobjawowymi. W rzeczywistości chorzy ci mogą wykazywać objawy choroby w momencie diagnozy (a nawet w okresie prenatalnym), uznano jednak, że jest to na tyle nieliczna grupa, iż nie jest konieczne jej wyodrębnianie.

²² Zgodnie z danymi MZ w ramach programu badań przesiewowych noworodków, w 2021 roku SMA potwierdzono u 15 noworodków, w 2022 roku u 42 noworodków, w 2023 r. (do 8 sierpnia) u 15 noworodków. Dane pokrywają się z danymi przedstawionymi w Gumułka 2023 oraz przedstawionymi w programie badań przesiewowych noworodków RPBP 2022.

²³

²⁴ Gumułka 2023 Gumułka A. Badania przesiewowe noworodków na SMA – ile przypadków w Polsce?

<https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/badania-przesiewowenoworodkow-na-sma-ile-przypadkow-w-polsce> (data dostępu: 22.05.2024 r.)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
6	Liczba chorych, u których zrefundowano lek Zolgensma w okresie do końca lipca 2023 r.	16 ²⁵	Na podstawie danych NFZ dotyczących kwot refundacji przeznaczonych na leki finansowane w ramach programów lekowych
7	Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym w populacji chorych nowo diagnozowanych SMA	Spinraza	Na podstawie badania przesiewowego
8		Zolgensma	
9		Evrysdi	
10	Liczebność populacji chorych nowo diagnozowanych rocznie z rozpoznaniem SMA wśród noworodków bez względu na liczbę kopii genu SMN2.	2021 r.: 15 2022 r.: 42 2023 r. (do 8.08): 15	Dane MZ dotyczące programu badań przesiewowych noworodków
11	Liczba chorych, u których zrefundowano lek Zolgensma w okresie od sierpnia 2023 r. do października 2023 r.	11	Dane NFZ
12	Liczba chorych, u których zrefundowany zostanie lek Zolgensma w okresie do końca czerwca 2024 r.		
13	Liczebność populacji chorych przedobjawowych diagnozowanych z SMA z liczbą kopii genu SMN2 nie wyższą niż 4		
14	Liczebność populacji chorych nowo diagnozowanych z rozpoznaniem SMA na podstawie badania przesiewowego wśród noworodków, z nie więcej niż 4 kopiami genu SMN2		
15	Liczebność populacji chorych przedobjawowych diagnozowanych z SMA na koniec I i II roku analizy łącznie	I rok analizy: 151 II rok analizy: 190	I rok analizy: (13)+(14) II rok analizy: (13)+(14)+(14)
16	Populacja chorych z SMA otrzymująca leczenie z wykorzystaniem NUS na sierpień 2022 r.	950  – kontynuowało leczenie  – zakwalifikowano do leczenia przed sierpniem 2022 r.  – kontynuowało terapię NUS w sierpniu 2022 r.	Dane ze Statystyk NFZ za okres od marca 2019 do grudnia 2022 r. ²⁸
17	Odsetek chorych na SMA w zależności od typu	Typ 1: 21% Typ 2: 27% Typ 3: 50% Typ 4: 2%	Dane z Rejestru Pacjentów z Rdzeniowym Zanikiem Mięśni stan na 14 grudnia 2021 r.) prowadzony przez Wydział Neurologii WUM Populacja chorych z SMA wynosiła 841 chorych z czego 177 z SMA typu 1, 228 z SMA typu 2, 422 z SMA typu 3 i 14 z SMA typu 4
18	Liczba chorych na SMA kontynuujących terapię NUS w sierpniu 2022 r. w zależności od typu	Typ 1-3: 	
		Typ 4: 	
19			

²⁵ W okresie do końca lipca 2023 r. (w tym 9 chorym w okresie wrzesień – grudzień 2022 r.). Lek Zolgensma stał się refundowaną opcją terapeutyczną od września 2022 r. Do końca sierpnia 2022 jedyną refundowaną terapią dla chorych z nowo diagnozowanym SMA bez względu na liczbę kopii genu SMN2 był nusinersen.

²⁶ 16 do końca lipca 2023 r., 11 w okresie sierpień – październik 2023 r. i kolejnych 17 od listopada 2023 r. do czerwca 2024 r.

²⁷ Gumułka 2023 Gumułka A. Badania przesiewowe noworodków na SMA – ile przypadków w Polsce?

<https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/badania-przesiewowenoworodkow-na-sma-ile-przypadkow-w-polsce> (data dostępu: 22.05.2024 r.)

²⁸ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
20			
21	Liczba chorych łącznie przyjmujących farmakoterapię do końca czerwca		(19) typ 1-3 + (20)
22			
23	Liczebność populacji chorych objawowych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 na koniec I i II roku analizy RYS		na koniec I roku: (21) + (22) na koniec II roku: (21) + (22) + (22)
24	Populacja wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana ²⁹		Oszacowania wnioskodawcy (15)+(23)
25	Populacja docelowa wskazana we wniosku		Jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL
26	Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	212	Sprawozdanie NFZ za I poł. 2023 – w ramach Programu Lekowego B.102
27			
28	Odsetek chorych leczonych RYS w Programie lekowym B.102 w populacji z SMA 1, 2 lub 3 w momencie rozpoczęcia horyzontu czasowego analizy		(20)/(21)
29	Skumulowana liczebność populacji chorych objawowych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3, kwalifikowanych do terapii RYS w związku z przeciwwskazaniami do NUS		Oszacowania wnioskodawcy na podstawie założeń dotyczących dyskontynuacji terapii NUS i rozpoczęcia terapii RYS
30	Udziały RYS w rynku w scenariuszu istniejącym – populacja chorych objawowych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 kontynuujący terapię		(29)/(23)
31	Udziały NUS w rynku w scenariuszu istniejącym – populacja chorych objawowych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 kontynuujący terapię		100-(30)
32			
33			
34	Udziały RYS w scenariuszu nowym – populacja chorych objawowych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 rozpoczynający terapię lub zmieniający terapię		
35	Liczebność populacji chorych objawowych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3,		

²⁹ RYS zgodnie z ChPL jest wskazany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2.

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
	kwalfikowanych do terapii RYS bez przeciwwskazań do NUS		
36	Liczebność populacji leczonych RYS w scenariuszu nowym – populacja chorych objawowych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3		(29)) tj. liczba chorych z przeciwwskazaniami do NUS + (35)
37	Populacja chorych, u których technologia wnioskowana będzie stosowana bez przeciwwskazań do NUS		Jest to inkrementalna liczba pacjentów o którą wzrośnie wielkość populacji leczonej RYS w przypadku wydania pozytywnej decyzji o objęciu refundacją wnioskowanego leku
38	Populacja chorych, u których technologia wnioskowana będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją		(29) tj. liczba chorych z przeciwwskazaniami do NUS + (37) liczba chorych bez przeciwwskazań do NUS
39	Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją		Wg comiesięcznego przyrostu populacji pacjentów, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem

W szacunkach populacyjnych analizy nie wyodrębniano liczebności populacji w wieku <2 mies. o którą zwiększy się populacja leczona. Wg wnioskodawcy: „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 ryśdyplam będzie mógł zostać zastosowany. W latach 2021-2022 wdrożono w Polsce program badań przesiewowych noworodków pod kątem SMA, który umożliwi 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 abeparwowej i nusinersenu a będzie obejmował również ryśdyplam. Jest to zatem etap, w którym należy mówić o populacji chorych przedobjawowych i właśnie tej populacji zasadniczo dotyczy wniosek refundacyjny.”

Na prośbę AOTMiT wnioskodawca w analizie uwzględnił także osobny scenariusz zakładający zmiany w Programie lekowym B.102 obowiązujące od 1 kwietnia 2024 r. Zgodnie z zapisami tego PL do leczenia kwalifikują się dodatkowe subpopulacje chorych względem zapisów obowiązujących przed 1 kwietnia 2024 r., tj.:

- do leczenia OA – pacjenci leczeni NUS lub RYS w ramach programu po ustąpieniu przeciwwskazań do terapii OA opisanych w punkcie 1.2. programu (pierwotnie pacjent nie otrzymał OA ze względu na wystąpienie przeciwwskazań);
- do leczenia OA – pacjenci przedobjawowi i objawowi z rozpoznaniem SMA z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 urodzeni przed 1 września 2022 r. i leczeni od momentu diagnozy NUS lub RYS w ramach programu (w opinii lekarza prowadzącego pacjent ten ma prawidłowy stan odżywienia);
- do leczenia NUS – pacjenci, którzy z powodu okoliczności niezwiązanych z brakiem skuteczności leczenia (np. uraz, zabieg operacyjny) spełnili kryterium wyłączenia z programu, a jednocześnie po ustaniu tych okoliczności wykazują poprawę;
- do leczenia RYS – pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały kryteria pozostania w programie;
- do leczenia RYS – pacjenci, którzy z powodu okoliczności niezwiązanych z brakiem skuteczności leczenia (np. uraz, zabieg operacyjny) spełnili kryterium wyłączenia z programu, a jednocześnie po ustaniu tych okoliczności wykazują poprawę.

Na podstawie opinii eksperckiej przedstawionej w opracowaniu AOTMiT, w ramach którego oceniono m.in. wpływ zmian w zapisach programu lekowego B.102 na dodatkowe wydatki płatnika publicznego, wyznaczono dodatkową liczbę chorych (względem analizy podstawowej) rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami w programie lekowym w I i II roku analizy.

Tabela 48. Dodatkowa liczba chorych rozpoczynających leczenie w wyniku zmian w zapisach PL B.102

Populacja	Dodatkowa liczba chorych rozpoczynających leczenie w:	
	I roku analizy	II roku analizy
Pacjenci u których możliwe będzie zastosowanie OA po ustąpieniu przeciwwskazań lub urodzeni przed 1 września 2022 r.	11	3
Pacjenci wracający na NUS po wyłączeniu z programu z powodu okoliczności niezwiązanych z brakiem skuteczności leczenia	4	4
Pacjenci wracający na RYS po wyłączeniu z programu z powodu okoliczności niezwiązanych z brakiem skuteczności leczenia	9	9
Pacjentki wracające na RYS po wyłączeniu z programu z powodu ciąży	2	2

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty podania leków.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich, uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

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.

Jako koszt różniący rozpatrzono jedynie koszty leków oraz ich podania. Wnioskodawca nie uwzględnił pozostałych kosztów związanych z leczeniem (w tym kosztów leczenia szpitalnego). W sytuacji zmiany finansowania produktu leczniczego Evrysdi wszystkie świadczenia finansowane dotychczas ze środków publicznych (np. w ramach leczenia szpitalnego) będą finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Dawkowanie

W oparciu o ChPL Evrysdi i Projekt Programu lekowego B.102 przyjęto, że rysdyplam może być podawany pacjentom w dawce uzależnionej od wieku i 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, przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale 7³⁰.

Modelowanie kosztów

W oszacowaniu kosztów dla nowo diagnozowanych chorych uwzględniono stopniową kwalifikację chorych w ciągu roku. Zatem nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku zgodnie z krzywą wejścia. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych odstępach. W ten sposób około 1/12 rocznej populacji nowo diagnozowanych chorych rozpocznie leczenie w styczniu, 1/12 populacji po upływie 1 miesiąca itd. Choremu, który rozpocznie terapię w styczniu, pierwszego roku analizy przypisany zostanie koszt odpowiadający 2 latom leczenia (niezdykontowany), przy czym w pierwszym roku analizy BIA przypisany zostanie koszt pierwszych 12 miesięcy terapii, w drugim roku koszt od 13 do 24 miesiąca terapii w modelu. W przypadku, gdy chory przystąpi do leczenia w drugim roku horyzontu czasowego analizy BIA, na jego całkowity koszt leczenia składają się jedynie koszty 1 roku terapii.

W przypadku chorych zmieniających terapię z NUS na RYS, bądź w przypadku przeciwwskazań do NUS bądź z uwagi na switch, w trakcie horyzontu czasowego analizy również założono stopniową kwalifikację do terapii RYS w stałym tempie, przy czym chorzy obecnie stosujący NUS zmieniający terapię z NUS na RYS po rozszerzeniu wskazań do stosowania RYS w ramach programu lekowego (switch) będą zmieniali terapię stopniowo w ciągu dwu lat.

W przypadku pozostałych chorych, którzy rozpoczęli leczenie wybraną interwencją i kontynuowali je w czasie trwania horyzontu czasowego analizy, przyjęto pełny roczny koszt terapii. W analizie nie uwzględniono dyskontynuacji terapii z uwagi na zgon lub brak skuteczności terapeutycznej.

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 text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (scenariusz prawdopodobny)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS) mln PLN		Perspektywa NFZ (bez RSS) mln PLN	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz nowy				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

³¹ populacja docelowa

[Redacted text]

³³ koszt stosowania ryśdyplamu w scenariuszu istniejącym, zakładającym brak kosztów (1. rok 0 PLN, 2. rok 0 PLN) ryśdyplamu wynikających z rozszerzenia wskazania

³⁴ koszty obejmujące koszty ryśdyplamu w ramach rozszerzenia wskazania (1. rok 24,5 mln PLN, 2 rok. 60,8 mln PLN)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS) mln PLN		Perspektywa NFZ (bez RSS) mln PLN	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Na prośbę AOTMiT wnioskodawca w analizie uwzględnił także osobny scenariusz zakładający zmiany w Programie lekowym B.102 obowiązujące od 1 kwietnia 2024 r. Wg oszacowań wnioskodawcy zwiększenie populacji leczonej (o 11 chorych na koniec 1. roku analizy oraz o 22 chorych na koniec 2. roku analizy) nie wpłynie jednak na wydatki inkrementalne BIA względem wyników analizy podstawowej, ponieważ zwiększenie populacji związane z ww. zmianami wystąpi zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i scenariuszu nowym, a wydatki generowane przez tych chorych w równym stopniu zwiększą wydatki w obu scenariuszach. Natomiast sumaryczne koszty NFZ ponoszone w ramach całego PL B.102 w tym scenariuszu [REDAKTOWANE]

Wyniki BIA dla scenariusza zakładającego zmiany w programie lekowym B.102 przedstawiono w poniższej tabeli. Pełne wyniki przedstawiono w rozdz. 8.5 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 51. Wyniki BIA dla scenariusza uwzględniającego zmiany w PL B.102 FM

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS) mln PLN		Perspektywa NFZ (bez RSS) mln PLN	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz nowy				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty inkrementalne				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

³⁵ koszt rysydiplamu wynikający jedynie z refundacji w ramach rozszerzenia wskazania

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przedstawił założenia dotyczące liczebności wnioskowanej populacji pacjentów oparte [redacted] Doktor Łusakowska szacuje, że obecnie w Polsce jest około 1300 chorych na rdzeniowy zanik mięśni ≥ 2 mies. życia. Według ekspertki pacjentów < 2 mies. życia jest kilku (pojedyncze przypadki) wykrytych w ostatnich 2 mies. w NBS i są to chorzy z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, ponieważ nie jest możliwe rozpoznanie SMA typu 2 i SMA typu 3 poniżej 2 mies. ż. Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana wynosi 20% w populacji < 2 mies. oraz 40% wśród pacjentów ≥ 2 mies. [redacted] Na podstawie danych NFZ należy stwierdzić, iż liczebność populacji docelowej w analizie wnioskodawcy jest niedoszacowana. Wątpliwości analityków Agencji odnośnie do szacowania populacji przez wnioskodawcę zostały szerzej omówione w rozdziale 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca w oparciu o wyniki badania przesiewowego wskazał, iż obecnie udziały w rynku w scenariuszu istniejącym w populacji chorych nowo diagnozowanych SMA rozkładają się pomiędzy przyjęte w analizie komparatory. [redacted] Ankietowani przez Agencję eksperci Profesor Agnieszka Słowik i Profesor Barbara Steinborn oszacowały, iż w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, stosować rysydylam będzie od 30-40% pacjentów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Evrysdi (rysydylam) w przyjętej populacji docelowej wskazał lek Spinraza (nusinersen) oraz lek Zolgensma (onasemnogen abeparpowek). W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy RYS przejmuje udziały od obydwu komparatorów.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	[redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wskazane we wniosku roczne wielkości dostaw w przypadku objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego [redacted] są znacznie wyższe od zapotrzebowania w I roku refundacji, i nieznacznie niższe w drugim roku od zapotrzebowania odpowiadającego rozszerzeniu wskazania refundacyjnego, które oszacowano w ramach wariantu podstawowego [redacted]
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.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia dla włączenia leku do istniejącej 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.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy

1. Liczebność populacji docelowej określono na podstawie [redacted], danych refundacyjnych NFZ, danych z Rejestru Pacjentów z Rdzeniowym Zanikiem Mięśni oraz publikacji AWA Evrysdi, Gumułka 2023 i RBPB 2022. Wykorzystanie takich źródeł wraz z przyjętymi założeniami może łączyć się z pewnymi ograniczeniami i niedokładnością oszacowania liczby chorych. Jednak zarówno jak w przypadku chorych już zdiagnozowanych, dla chorych nowo diagnozowanych uwzględniono warianty oszacowań.

Komentarz Agencji

Doktor Łusakowska koordynator rejestru SMA, w swojej opinii przesłanej do Agencji szacuje, że obecnie w Polsce jest około 1 300 chorych na rdzeniowy zanik mięśni ≥ 2 mies. życia. Według ekspertki pacjentów < 2 mies. życia jest kilku (pojedyncze przypadki) wykrytych w ostatnich 2 mies. w NBS i są to chorzy z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, ponieważ nie jest możliwe rozpoznanie SMA typu 2 i SMA typu 3 poniżej 2 mies. ż. Odsetek osób u których oceniana technologia byłaby stosowana wynosi 20% w populacji < 2 mies. oraz 40% wśród pacjentów ≥ 2 mies. [redacted]

2. W analizie przyjęto, iż wszyscy chorzy diagnozowani w kierunku SMA na podstawie badania przesiewowego są chorymi przedobjawowymi. W rzeczywistości chorzy ci mogą wykazywać objawy choroby w momencie diagnozy (a nawet w okresie prenatalnym), uznano jednak, że jest to na tyle nieliczna grupa, iż nie jest konieczne jej wyodrębnianie – zawierają się więc oni w pierwszej z wyszczególnionych powyżej podgrup chorych.

W analizie przyjęto utrzymującą się dynamikę związaną z dyskontynuacją leczenia NUS (z uwagi na przeciwwskazania stwierdzone w trakcie lub przed leczeniem) i rozpoczęcia terapii RYS. [redacted]

4. Z uwagi na odmienne dawkowanie leku w zależności od wieku i masy ciała, koszty leczenia różnią się w zależności od czasu, jaki upłynął od momentu rozpoczęcia leczenia. [redacted]

[redacted]. W przypadku chorych objawowych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 przyjęto konserwatywnie, iż RYS będzie podawany w dawce 5 mg dziennie, a więc wszyscy ci chorzy będą spełniać kryterium wiekowe powyżej 2 lat i kryterium wagowe powyżej 20 kg.

5. W przypadku NUS w oszacowaniach przyjęto mechanizm limitu nakładanego na roczne wydatki na lek Spinraza®, co jest sytuacją najbardziej prawdopodobną, analizując kwoty refundacji na lek raportowane przez NFZ. Na podstawie najbardziej aktualnych danych refundacyjnych NFZ (od stycznia do października 2023 r.) dotychczas odnotowane wydatki na NUS wyniosły łącznie ok. 225,3 mln PLN. Biorąc pod uwagę wygaszenie przyrostu w październiku, można przyjąć tę kwotę za przybliżoną wartość limitu wydatków na NUS założoną na 2023 r. Tę samą kwotę limitu wydatków przyjęto w całym horyzoncie czasowym niniejszej analizy (decyzja refundacyjna dla leku Spinraza® kończy się 31 grudnia 2025 r., a horyzont niniejszej analizy 30 czerwca 2026 r. – niemniej założono konserwatywnie, że ten sam poziom limitu wydatków na NUS będzie obowiązywał w I poł. 2026 r.).

6. W analizie kosztowej nie uwzględniono dyskontynuacji terapii z uwagi na zgon lub brak skuteczności terapeutycznej.
7. Założono, że rozpoczęcie leczenia nowo diagnozowanych chorych (na podstawie badania przesiewowego lub na podstawie objawów klinicznych) będzie odbywało się zgodnie z krzywą wejścia, która zakłada równomierną kwalifikację chorych do leczenia. Dla chorych już zdiagnozowanych z SMA założono analogiczne stopniowe przejmowanie udziałów przez rysydylam w scenariuszu nowym. Przy czym dla przejmowania udziałów od NUS, w przypadkach innych niż przeciwwskazania do stosowania NUS w trakcie lub przed włączeniem do leczenia NUS (switch), odbywa się to równomiernie w okresie 2 lat.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji

1. Wszystkie założenia i ograniczenia przyjęte w modelowaniu Analizy ekonomicznej ze względu na wykorzystanie w niniejszej analizie kosztów opartych na modelowaniu ekonomicznym mają również zastosowanie w niniejszej analizie wpływu na budżet.
2. W piśmie w sprawie wymagań minimalnych jakie muszą być spełnione przez analizy analitycy Agencji zwrócili uwagę na niepewność oszacowań analizy związanej z nieuwzględnieniem pacjentów asymptotycznych. Ze względu na brak pewnych danych epidemiologicznych na temat liczebności populacji bezobjawowej, trudno jest ocenić ryzyko związane z rozpoczęciem terapii u pacjentów, u których w przyszłości nie rozwiną się objawy SMA. Należy jednak zaznaczyć, iż refundowany obecnie produkt Spinraza również jest refundowany w populacji asymptotycznej, a biorąc pod uwagę opinie ekspertów, można przypuszczać, iż problem taki może ewentualnie dotyczyć pojedynczych pacjentów. Wnioskodawca przyjął założenie, że w BIA kosztami różniącymi są jedynie koszty leków oraz koszty ich podania, natomiast w AE 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.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wnioskodawca przedstawił warianty analizy: prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny, w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

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.

Wykazano, że największy wpływ na wyniki analizy mają 3 następujące alternatywne parametry/scenariusze³⁶:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

³⁶ Na podstawie wyników analiz wrażliwości wykazano, że pozostałe warianty nie powodują zmian większych niż 5%.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Tabela 53 Wyniki analizy BIA wg obliczeń własnych analityków Agencji

Inkrementalny koszt analizy	Perspektywa NFZ (z RSS) mln PLN	
	I rok	II rok
Analiza podstawowa wnioskodawcy	■	■
Obliczenia własne analityków	■	■

Wg obliczeń własnych analityków Agencji po uwzględnieniu zapisów instrumentów dzielenia ryzyka dla produktów leczniczych Spinraza i Zolgensma, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Evrysdi w ramach programu lekowego nastąpi

Inkrementalne wyniki dodatkowego scenariusza zakładającego zmiany w PL B.102 (od kwietnia 2024 r.) są tożsame z wynikami dla scenariusza analizy podstawowej (wzrost kosztów leczenia na skutek tych zmian nastąpi zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i scenariuszu nowym).

6.4. Komentarz Agencji

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla produktu Evrysdi (rysdyplam, RYS).

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy są założenia dotyczące oszacowań populacji, które zostały oparte na podstawie [redacted], danych refundacyjnych NFZ, danych z Rejestru Pacjentów z Rdzeniowym Zanikiem Mięśni oraz publikacji AWA Evrysdi, Gumułka 2023 i RPBP 2022.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analicyści Agencji zwrócili się z prośbą o wskazanie uwag do zapisów proponowanego programu lekowego dotyczącego produktu leczniczego Evrysdi do ekspertów klinicznych. Profesor Agnieszka Słowik – Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii nie zgłosiła uwag do treści programu lekowego. Profesor Barbara Steinborn – Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego, wskazała, że proponowane zmiany w zakresie kryteriów kwalifikacji są *jak najbardziej korzystne dla pacjentów i dla lekarzy prowadzących leczenie chorych na SMA*. Doktor Anna Łusakowska – Koordynator Polskiego Rejestru Pacjentów z SMA podkreśliła, że *pogorszenie wywołane dodatkowymi zdarzeniami niepożądanymi – złamanie, operacja, infekcja mogą przejściowo pogorszyć stan pacjenta, nie powinno się go zbyt szybko wykluczać z terapii*.

Ekspertów zapytano także o zmiany w programie związane z dodaniem możliwości zakwalifikowania do terapii rysdyplamem pacjentów uprzednio leczonych nusinersenem - w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych oraz jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta. Wszyscy eksperci wskazali korzyści kliniczne jakie może mieć powyższa zmiana w treści programu. Doktor Łusakowska - Koordynator Polskiego Rejestru Pacjentów z SMA, wskazała, iż zmiany mogłyby wiązać się z mniejszym obciążeniem szpitali oraz możliwością prowadzenia wizyt w trybie ambulatoryjnym. Profesor Steinborn – Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego zwróciła uwagę na poprawę jakości życia chorych na SMA i ich opiekunów. Natomiast Profesor Słowik – Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, wskazała na możliwość indywidualizacji terapii, leczenia chorych na SMA zgodnie z ChPL i dobrania leku do profilu chorego z SMA. Profesor Słowik podobnie jak Doktor Łusakowska zwróciła uwagę, że wspomniane zmiany dają szansę na zmniejszenie obciążenia szpitali. Ponadto w opinii Profesor Słowik oraz Doktor Łusakowskiej, zaproponowane zmiany zmniejszą koszty hospitalizacji pacjentów.

Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54 Opinie ekspertów związane z dodaniem możliwości zakwalifikowania do terapii rysdyplamem pacjentów uprzednio leczonych nusinersenem - w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych oraz jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego	Dr n. med. Anna Łusakowska Koordynator Polskiego Rejestru Pacjentów z SMA
Jakie objawy niepożądane powinny być brane pod uwagę?	Zespoły popunkcyjne prowadzące do ograniczenia możliwości prowadzenia fizjoterapii u chorych: bóle głowy, wymioty, ból pleców, bóle korzeniowe, zmiany morfologiczne w miejscu podania (np. zrosty, zwapnienia)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zespół popunkcyjny 2. Bóle kręgosłupa 3. Trudności w podaniu nusinersenu – zbyt długie przygotowanie do nakłucia lędźwiowego i jego powtarzanie 4. Wymioty 	Nasilony zespół popunkcyjny po nakłuciu lędźwiowym, wyłączający pacjenta przez kilka dni z normalnego funkcjonowania (praca, szkoła itp.) lub wymagający stosowania dużych dawek leków przeciwbólowych. Nasilone reakcje lękowe (dzieci i dorośli) przed zabiegiem inwazyjnym (nakłucie lędźwiowe) pozostawiające duży uraz psychiczny. Poza tym jak dotychczas-czyli brak możliwości nakłucia lędźwiowego (może być taka sytuacja, że początkowo kilka punkcji przebiega bez większych problemów, ale przy kolejnych pojawiają się problemy techniczne i konieczne jest korzystanie ze wsparcia CT lub RTG – doświadczenie własne. Ponadto nieprawidłowe wyniki badań dodatkowych - np. koagulogramu.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego	Dr n. med. Anna Łusakowska Koordynator Polskiego Rejestru Pacjentów z SMA
W jakich sytuacjach klinicznych lekarz może uznać, że zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta?	<i>Brak efektu wearing-off w trakcie leczenia, poprawa funkcji opuszkowych i pozytywny wpływ na układowe objawy SMA, eliminacja wielokrotnych prób nakłucia łędźwiowego u chorych ze skoliozami, eliminacja stresu związanego z nakłuciem a także konieczności znieczulenia ogólnego, brak konieczności hospitalizacji w celu podania leku, zmniejszenie absencji chorobowej.</i>	<i>W każdej z wymienionych</i>	<i>Jeżeli pacjent lepiej toleruje lek a efekty są podobne. Wymienione sytuacje w punkcie „a”- istotne będą dane z RWD na temat efektywności rysdyplamu (dotychczas jest ich niewiele) oraz dane dot. ogólnoustrojowego działania rysdyplamu. Obecnie są dane dotyczące istotnego wpływu rysdyplamu na funkcje opuszkowe³⁷</i>
Czy powyższe zmiany mogą doprowadzić do nadużyć (np. zmiany leczenia bez powiązania ze skutecznością terapii)?	<i>Brak</i>	<i>Nie</i>	<i>Z mojego doświadczenia decyzje o zmianie leczenia są długo dyskutowane, pacjenci chcą mieć rzetelne informacje na temat efektywności leczenia obu terapii. Decyzja jest podejmowana wspólnie z pacjentem. Im więcej danych na temat skuteczności obu leków tym mniejsze ryzyko nadużyć. Nie widzę zagrożenia nadużyciami.</i>
Jakie skutki kliniczne może mieć wprowadzenie tego zapisu?	<i>Możliwość indywidualizacji terapii, leczenia chorych na SMA zgodnie z ChPL i dobrania leku do profilu chorego z SMA, zmniejszenie obciążenia szpitali (zaangażowania radiologów, anestezjologów). U noworodków diagnozowanych w ramach skreeningu noworodków: możliwość natychmiastowego nieinwazyjnego leczenia dzieci: niezakwalifikowanych do leczenia terapią genową (np. z 4 kopiami SMN2 lub z przeciwwskazaniami do ZolgenSMA)</i>	<i>Poprawę jakości życia chorych na SMA i ich opiekunów</i>	<i>Mniejsze obciążenie szpitali, możliwość prowadzenia wizyt w trybie ambulatoryjnym (ale jedynie wtedy, kiedy testy funkcjonalne są możliwe do przeprowadzenia w ramach ambulatorium)</i>
Jakie skutki ekonomiczne może mieć wprowadzenie tego zapisu?	<i>Zmniejszenie kosztów rozliczanych hospitalizacji oraz kosztów związanych z podawaniem leku pod kontrolą RTG i w znieczuleniu ogólnym, zmniejszenie kosztów transportu medycznego – szczególnie istotna jest możliwość wydawania leku bez obecności pacjenta, ograniczenie kosztów pośrednich tj. absencji chorych i ich opiekunów</i>	<i>Nie wiem</i>	<i>Mniejszy koszt hospitalizacji (bez zabiegów inwazyjnych i konieczności użycia dodatkowych metod w niektórych przypadkach tzw. trudnych kręgosłupów (CT, RTG z ramieniem C, USG)</i>
Czy wskazane wyżej zapisy należy doprecyzować (jeśli tak, to w jaki sposób)?	<i>-</i>	<i>Nie</i>	<i>Uważam, że są precyzyjne</i>

³⁷ B.Sitas et al. Journal of Neuromuscular Diseases 11 (2024) 75–84 DOI 10.3233/JND-230197

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Evrysdi 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>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.03.2024 r. przy użyciu słów kluczowych: Evrysdi, risdyplam.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 11 publikacji międzynarodowych agencji HTA dotyczących stosowania produktu leczniczego Evrysdi w leczeniu SMA.

Rekomendacje, w których odniesiono się do leczenia pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w wieku poniżej 2 miesięcy to rekomendacje pozytywne: holenderska ZIN 2023 (leczenie pacjentów w wieku ≤ 2 miesięcy), nowozelandzka PHARMAC 2023 (leczenie pacjentów ≤ 18 lat), australijska PBAC 2023, oraz brytyjska NICE 2021/2023 (pozytywna warunkowo – dotycząca pacjentów w każdym wieku). Wskazanie dotyczące leczenia pacjentów z SMA w wieku < 2 miesięcy było również przedmiotem oceny niemieckiej agencji GBA w 2024 roku, która wskazała, że dodatkowa korzyść nie została udowodniona w żadnej z rozpatrywanych populacji. W uzasadnieniu wskazano jednak, że „*biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, ciężkość choroby oraz wskazania towarzyszących medycznych na temat aktualnej opieki nad chorymi z SMA, rysdyplam może być odpowiednią opcją terapeutyczną u pacjentów przedobjawowych w wieku < 2 miesięcy z SMA 5q*”.

W pozostałych rekomendacjach odnoszono się do populacji pacjentów w wieku co najmniej 2 miesięcy. Były to: 1 rekomendacja pozytywna (G-BA 2021), 1 pozytywna warunkowo (CADTH 2021), 2 negatywne warunkowo (ZIN 2022 oraz NCPE 2022/2023) oraz 2 rekomendacje, w których wydano dwie decyzje pozytywną i negatywną w zależności od charakterystyki populacji docelowej (HAS 2021, PBAC 2021 (w rekomendacji nie wskazano dolnej granicy wieku pacjentów)). W rekomendacji HAS 2021 pozytywnie zarekomendowano wnioskowany lek w populacji pacjentów z potwierdzonym klinicznie SMA typu 1, 2 lub 3, natomiast negatywnie w populacji pacjentów w populacji przedobjawowych chorych na SMA, u których występuje do 4 kopii genu SMN2. W rekomendacji PBAC 2021 pozytywnie zarekomendowano terapię rysdyplamem w populacji pacjentów z SMA typu 1, 2 lub 3a w wieku ≤ 18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia, a negatywnie w populacji pacjentów z SMA typu 3b w wieku ≤ 18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia oraz u chorych na SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku > 18 r.ż.

Ponadto odnaleziono informację o zaniechaniu oceny produktu leczniczego Evrysdi przez AWMSG w 2021 r., ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.

Rekomendacje pozytywne uzasadniano wynikami badań klinicznych wskazującymi na skuteczność terapii rysdyplamem w zakresie poprawy funkcji motorycznych oraz wskazywano zalety związane z podaniem doustnym. Rekomendacje negatywne wskazywały na brak opłacalności w porównaniu z innymi dostępnymi metodami leczenia oraz niepewność co do długoterminowej skuteczności. Również w wytycznych pozytywnych, pozytywnych warunkowo i negatywnych warunkowo jako warunek refundacji wskazywano obniżenie ceny.

Warto nadmienić, że w rekomendacji NICE przywołano wyjaśnienia brytyjskich ekspertów klinicznych, którzy wskazali, iż terapię rysdyplamem należy traktować jako możliwą do zastosowania obok terapii nusinersenem oraz onasemnogenem abeparwówek, natomiast wielokrotnej zmiany leczenia tymi terapiami można spodziewać się jedynie w wyjątkowych okolicznościach, związanych z kwestiami takimi jak płodność lub działania niepożądane. Również w pozytywnej rekomendacji PBAC 2021 wskazano, że rysdyplam może być stosowany zamiennie z nusinersenem.

Szczegóły poszczególnych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Evrysdi

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023/2021 (Wielka Brytania)	Leczenie pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) 5q w każdym wieku z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub przedobjawowych pacjentów z SMA z 1-4 kopiami genu SMN2	<p>Rekomendacja pozytywna pod warunkiem spełnienia określonych w umowie (MAA³⁸) kryteriów.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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 standardową terapią (BSC) pacjentów z SMA typu 1. W ocenie wskazano, że w przypadku SMA typu 1 (u dzieci <1 r.ż.) właściwym komparatorem byłaby również terapia genowa onasemnogenem abeparwówek, jednak rekomendacja dotycząca tej terapii została opublikowana już po rozpoczęciu niniejszej oceny rysdyplamu. Natomiast nusinersen nie został uwzględniony jako komparator ze względu na sposób jego refundacji w Wlk. Brytanii (brak ogólnej dostępności a jedynie w ramach programu MAA). W rekomendacji wskazano również na niepewność w zakresie skuteczności rysdyplamu w dłuższym okresie, ze względu na brak dowodów.</p> <p>Oszacowania kosztów-efektywności były wyższe niż NICE zazwyczaj uznaje za akceptowalne do finansowania w ramach środków NHS. Dlatego rysdyplam, nie może być zarekomendowany do rutynowego stosowania. Jednakże z uwagi na niezaspokojoną potrzebę efektywnego leczenia SMA, rysdyplam jest rekomendowany w ramach umowy MAA, dzięki czemu lek będzie dostępny ze zniżką.</p> <p>W rekomendacji przedstawiono również wyjaśnienia brytyjskich ekspertów klinicznych, którzy wskazali, iż terapię rysdyplamem należy traktować jako możliwą do zastosowania obok (ang. „alongside”) terapii nusinersenem oraz onasemnogenem abeparwówek, natomiast wielokrotnej zmiany leczenia tymi terapiami można spodziewać się jedynie w wyjątkowych okolicznościach, związanych z kwestiami takimi jak płodność lub działania niepożądane.</p>
ZIN 2023 (Królestwo Niderlandów)	Leczenie pacjentów w wieku ≤2 miesięcy z rozpoznaniem klinicznym SMA 5q typu 1, typu 2 lub typu 3, lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Holenderski Instytut Opieki Zdrowotnej doradził Ministrowi Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu (VWS), aby refundował rysdyplam (Evrysdi) dzieciom z SMA 5q typu 1, typu 2 lub typu 3, w wieku od 0 do 2 miesięcy z podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego. Lek ten można stosować u dzieci i młodych dorosłych z chorobą SMA. Rysdyplam został objęty Systemem Refundacji Leków (GVS) u pacjentów z SMA 5q typu 1, typu 2 lub typu 3 w wieku od 2 do 25 lat, z dodatkowymi warunkami refundacji, w lipcu 2022 roku.</p>
ZIN 2022 (Królestwo Niderlandów)	Leczenie pacjentów w wieku od 2 miesięcy z rozpoznaniem klinicznym SMA 5q typu 1, typu 2 lub typu 3 posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2	<p>Rekomendacja negatywna warunkowa</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Holenderski Instytut Opieki Zdrowotnej nie rekomenduje refundacji leku rysdyplam (Evrysdi) pacjentom >2 miesiąca życia z SMA 5q typu 1, typu 2 lub typu 3 posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2, o ile nie zostanie uzgodniona znacząca obniżka ceny leku (komisja zaleca obniżkę ceny rzędu 93%).</p> <p>Przy wydawaniu opinii Instytut wziął pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rysdyplam jest skutecznym lekiem, ale nie ma pewności co do jego długoterminowej skuteczności. Rysdyplam nie jest kosztowo efektywny w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC). Cena leku musiałaby zostać obniżona odpowiednio o 94% i 78%, aby spaść poniżej progu opłacalności (80 000 euro za QALY). Brak danych dotyczących skuteczności leku w przypadku pacjentów w wieku powyżej 25 lat z SMA typu 2 i 3. Komisja jest zdania, że w przypadku warunkowego uwzględnienia pacjentów powyżej 25. roku życia ryzyko musi ponieść producent. Komisja uważa, że rysdyplam jest lekiem innowacyjnym ze względu na łatwość stosowania (postać doustna) oraz fakt, że lek zaspokaja potrzeby pacjentów, dla których nie jest dostępne alternatywne leczenie.
PHARMAC 2023 (Nowa Zelandia)	Leczenie pacjentów ≤18 lat u z potwierdzonym rozpoznaniem SMA (delecja lub mutacja SMA1) typu 1, typu 2 lub typu 3 (z początkiem objawów przed 3 r.ż.) lub pacjenci	<p>Rekomendacja pozytywna (obowiązuje poufny rabat, który obniża cenę leku)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rysdyplam jest rekomendowany u pacjentów ≤18 lat, u których rozpoznano SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 (z początkiem objawów przed 3 r.ż.) lub pacjentów przedobjawowych z SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 z maks. 3 kopiami genu SMN2.</p> <p>Nie należy podawać rysdyplamu w skojarzeniu z innymi metodami leczenia modyfikującymi przebieg SMA lub terapią genową, a pacjenci nie wymagają stałej wentylacji (co najmniej 16 godzin na dobę) podczas leczenia rysdyplamem.</p>

³⁸ MAA - (ang. managed access agreement) umowa pomiędzy płatnikiem publicznym w Wielkiej Brytanii (NHS) a podmiotem odpowiedzialnym dla danego leku, w której zawierane są specjalne warunki na jakich pacjenci będą mogli korzystać z leczenia finansowanego przez NHS

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	przedobjawowi ≤18 lat z SMA z 1-3 kopiami genu SMN2	<p>Powody:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rysdyplam jest wysoce skutecznym lekiem, uważanym za równoważny z nusinersenem i kolejną alternatywną opcją terapeutyczną leczenia SMA. Kluczową zaletą jest podanie doustne, które można wykonać w domu. Pozwala to pokonać bariery chorób współistniejących, takich jak choroby układu oddechowego lub skolioza, które mogą utrudniać podanie dokanałowe. Obniża koszty ponoszone na refundację nusinersenu. <p>W rekomendacji zawarto zastrzeżenia do wnioskowanych kryteriów kwalifikacji takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rozszerzenie kryteriów na dzieci z typem SMA 3b lub usunięcie w kryteriach kwalifikacji odniesienia do typu SMA. Rozważenie finansowania leczenia SMA rysdyplamem dla osób rozpoczynających leczenie w wieku dorosłym.
<p>G-BA 2024/ IQWiG 2023 (Niemcy)</p>	<p>Leczenie pacjentów z SMA 5q w wieku <2 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy przedobjawowi z maks. 3 kopiami genu SMN2, chorzy przedobjawowi z 4 kopiami genu SMN2, chorzy objawowi z klinicznie zdiagnozowanym SMA typu 1. 	<p>Dodatkowa korzyść nie została udowodniona w żadnej z rozpatrywanych populacji.</p> <p>Biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, ciężkość choroby oraz wskazania towarzysztw medycznych na temat aktualnej opieki nad chorymi z SMA, rysdyplam może być odpowiednią opcją terapeutyczną u pacjentów przedobjawowych w wieku <2 miesięcy z SMA 5q.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Przedstawione przez firmę dowody naukowe (badanie RAINBOWFISH, NURTURE, SPR1NT) nie pozwalają na porównanie z technologiami alternatywnymi (nusinersenem, onasemnogenem abeparwovek). W związku z tym nie ma możliwości oceny dodatkowych korzyści ze stosowania rysdyplamu u pacjentów z potwierdzonymi cechami genetycznymi SMA 5q w wieku < 2 miesięcy.</p> <p>Zastrzeżenia IQWiG dotyczyły:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zakładanie przez wnioskodawcę dodatkowej korzyści w oparciu o doustne (i codzienne) podawanie rysdyplamu jest niewłaściwe. W analizach wnioskodawca podzielił populację chorych z SMA 5q w wieku <2 miesięcy na pacjentów z maksymalnie 3 kopiami genu SMN2 oraz na pacjentów z 4 kopiami genu SMN2, nie rozróżniając przy tym pacjentów objawowych i przedobjawowych. W związku z tym pominięto osobną kwestię pacjentów objawowych z SMA typu 1 w wieku < 2 miesięcy. Wnioskodawca wyjaśnił, że od czasu wprowadzenia w Niemczech badań przesiewowych noworodków w kierunku SMA, pacjentów w wieku poniżej 2 miesięcy na ogół diagnozuje się przedobjawowo. Jednak, mimo iż pacjenci objawowi stanowią mały odsetek w tej grupie chorych, to są objęci ocenianym wskazaniem. Firma nie przedstawiła w swojej dokumentacji danych dotyczących pacjentów przedobjawowych z 4 kopiami genu SMN2. Wśród pacjentów włączonych do badania RAINBOWFISH nie jest jasne, jaki odsetek dotyczy pacjentów z dokładnie 4 kopiami genu SMN2.
<p>G-BA 2021 (Niemcy)</p>	<p>Chorzy na SMA 5q w wieku ≥2 miesięcy, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3 lub z 1 do 4 kopii genu SMN2</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>G-BA w ramach oceny dodatkowej korzyści uzyskiwanej 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; 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; 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 2023 (Australia)</p>	<p>1) Dorośli chorzy, u których rozpoznano SMA 5q, z początkiem objawów przed 19. rokiem życia i brakiem leczenia modyfikującego</p>	<p>Rekomendacja pozytywna dla populacji 1 i 2. W przypadku chorych przedobjawowych z 3 kopiami genu SMN2 wnioskodawca wycofał wniosek w związku z czym nie wydano rekomendacji.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>PBAC rekomenduje umieszczenie rysdyplamu na wykazie leków refundowanych dla populacji 1 oraz 2 z zaznaczeniem, że powinien on być dostępny tylko w ramach Programu dla Leków</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	<p>przebieg choroby w dzieciństwie;</p> <p>2) Chorzy przedobjawowi w wieku <36 miesięcy z potwierdzonym rozpoznaniem SMA 5q i 1-2 kopiami genu SMN2;</p> <p>3) Chorzy przedobjawowi w wieku < 36 miesięcy z potwierdzonym rozpoznaniem SMA 5q i 3 kopiami genu SMN2.</p>	<p>Wysocze Specjalistycznych (HSD). W przypadku populacji 1 i 2 wskazano nusinersen jako główny komparator. W przypadku populacji 2 PBAC uznał również, że terapia genowa OA jest odpowiednim komparatorem dla pacjentów w wieku <9 miesięcy.</p> <p>W rekomendacji zaznaczono, że opłacalność rysydylamu byłaby akceptowalna, gdyby zostały zminimalizowane jego koszty w porównaniu z terapią nusinersenem oraz podkreślono potrzebę doustnego leczenia SMA związanego z mniej inwazyjną drogą podawania. Zwrócono uwagę, że prawdopodobnie istnieją chorzy, u których dokanałowe podawanie leków nie jest możliwe ze względu na skoliozę.</p> <p>PBAC zauważył, że nie przeprowadzono formalnego porównania żadnego z przedstawionych wyników i nie przedstawiono dowodów klinicznie istotnych różnic, aby umożliwić ocenę równoważności terapii. PBAC zauważył, że dowody w populacji 1 opierały się na jednoramiennych, nierandomizowanych badaniach obciążonych wysokim ryzykiem błędu systematycznego i ograniczonym stosowaniem w ocenianej populacji. Ponadto istniała znaczna heterogeniczność pomiędzy badaniami. W populacji 2 badania obejmowały bardzo małą liczebność próby (18–25) i krótki okres obserwacji, a także różnice w czasie oceny poszczególnych wyników. Ponadto nie przedstawiono porównania z terapią OA. PBAC uznał, że dostarczone dowody były niskiej jakości, szczególnie w przypadku populacji 1. PBAC uznał jednak, że w przypadku obu populacji twierdzenie o równoważnej skuteczności i bezpieczeństwie było klinicznie wiarygodne, biorąc pod uwagę ograniczenia dostępnych danych.</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 rysydylamu w zakresie redukcji obciążenia związanego z leczeniem (zmniejszenie bólu, stresu lub powikłań po podaniu 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> <p>W rekomendacji wskazano również, że rysydylam może być stosowany zamiennie z nusinersenem (ang. „<i>risydylam should be treated as interchangeable with nusinersen, but not in combination</i>”).</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>
NCPE 2022/2023 (Irlandia)	Leczenie pacjentów w wieku 2 miesięcy i starszych, z klinicznym rozpoznaniem SMA	<p>Rekomendacja negatywna warunkowo</p> <p>W 2022 roku NCPE zalecił, aby nie uwzględniać rysydylamu w programie refundacji do czasu poprawy opłacalności w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Wskazano, iż nie jest</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	typu 1, typu 2 lub typu 3 lub z jedną do czterech kopii SMN2	<p>jasne, czy lek działa równie dobrze lub lepiej niż inne sposoby leczenia SMA. Dodatkowo cena leku jest zbyt wysoka w porównaniu do komparatorów, a lek ma bardzo niski stosunek jakości do ceny.</p> <p>Na stronie NCPE odnaleziono informację, że we wrześniu 2023 r. irlandzka Służba Zdrowia (HSE) zatwierdziła refundację rysdyplamu po poufnych negocjacjach cenowych.</p>
CADTH 2021 (Kanada)	Leczenie pacjentów od 2 miesiąca życia z rdzeniowym zanikiem mięśni	<p>Rekomendacja pozytywna pod warunkiem spełnienia określonych w rekomendacji kryteriów.</p> <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 abeparwówek, 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 finansowanego 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 przedstawiono oszacowania na podstawie opublikowanej ceny, w których 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 do 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 abeparwówek; 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>
AWMSG 2021 (Walia)	Leczenie SMA typu 1, 2 lub 3 u chorych w wieku ≥2 miesięcy	Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE (nr TA755).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.02.2024 r., znak PLR.4500.2360.2023.16.JWI (data wpływu do AOTMiT 26.02.2024 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. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.03.2024 r., znak OT.423.1.11.2024.9.AKP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.04.2024 r. pismem z dnia 8.04.2024 r.

Problem zdrowotny

G12 – Rdzeniowy zanik mięśni i zespoły pokrewne; G12.0 – Rdzeniowy zanik mięśni, postać dziecięca, typ I (Werdniga-Hoffmana); G12.1 – Inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego

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.

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.

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.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Evrysdi (rysdyplam) w przyjętej populacji docelowej wskazał lek Spinraza (nusinersen) oraz lek Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) refundowane w ramach programu lekowego B.102. „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)”. Nusinersen może stanowić komparator dla RYS w populacji chorych z SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od 1 do 4 kopii genu SMN2, a więc w całej populacji, w której można zastosować RYS – wskazanie rejestracyjne oraz zapisy Programu lekowego nie ograniczają stosowania nusinersenu do populacji chorych z określoną liczbą kopii genu SMN2. Onasemnogen abeparwówek może stanowić komparator dla RYS wyłącznie w populacji chorych, u których rozpoznanie SMA nastąpi w ramach programu badań przesiewowych.

Ankietowani eksperci również wskazali lek Spinraza (nusinersen) oraz lek Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) jako alternatywne technologie medyczne na produkcie leczniczego Evrysdi (rysdyplam) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

W zakresie wytycznych klinicznych, odnaleziono dwa dokumenty: ogólnoeuropejski European consensus 2020 (Kirshner 2020) oraz hiszpański RET-AME consensus 2022.

Według hiszpańskich wytycznych RET-AME 2022, dotyczących właściwego stosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby u chorych z SMA, wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej powinien być podyktowany osiągnięciem skuteczności i długoterminowego bezpieczeństwa analizowanego leczenia. Możliwość osiągnięcia tych celów powinna być oceniana indywidualnie przed rozpoczęciem terapii. Obecnie w leczeniu SMA dopuszczone jest kilka opcji terapeutycznych zwiększających poziom białka SMN, przez zastąpienie SMN1 (onasemnogen abeparwówek) lub poprzez promowanie włączania eksonu 7 do transkryptu mRNA dla SMN2 (nusinersen i rysdyplam). Dzięki takiemu mechanizmowi działania wskazane leki zmniejszają obumieranie neuronów i atrofię mięśniową.

W wytycznych European consensus 2020 przedstawiono głównie zalecenia dotyczące stosowania zastępczej terapii genowej w leczeniu SMA, wskazując, że wybór opcji terapeutycznej powinien się opierać o liczbę kopii genu SMN2. Według wytycznych istnieją dowody wskazujące na zależność, zgodnie z którą wczesne rozpoczęcie leczenia (najlepiej w przedobjawowym stadium choroby) wiąże się ze znacznie lepszymi rezultatami w

porównaniu z późniejszym rozpoczęciem leczenia. Optymalnie, okres między rozpoznaniem SMA a rozpoczęciem leczenia modyfikującego przebieg choroby, nie powinien przekraczać 14 dni, zwłaszcza w przypadku noworodków [silny konsensus (100%)].

W wytycznych ryśdyplam jest wymieniony jako kolejna po nusinersenie terapia modyfikująca składania pre-mRNA genu SMN2, ale o doustnej drodze podania, będąca w trakcie badań klinicznych (wytyczne powstały przed zarejestrowaniem leku Evrysdi przez EMA)

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania z randomizacją dla ryśdyplamu:

- badanie *RAINBOWFISH* – badanie jednoramienne, w którym populację badaną stanowiły dzieci w wieku do 6 tygodni z przedobjawowym SMA.
- badanie *SUNFISH* – badanie RCT, podwójnie zaślepienie, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ryśdyplamu względem BSC (PLC) w populacji chorych na SMA typu 2/3.
- badanie *FIREFISH* – badanie jednoramienne, eksperymentalne, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ryśdyplamu w populacji chorych na SMA typu 1;
- badanie *JEWELFISH* – badanie jednoramienne, eksperymentalne, w którym oceniano bezpieczeństwo ryśdyplamu u chorych uprzednio leczonych z zastosowaniem takich leków jak nusinersen, RG7800, olesoksym oraz AVXS-101.

W raporcie przedstawiono dwa porównania pośrednie uwzględnione w materiałach od Wnioskodawcy:

- dotyczące SMA typu 1, w którym porównano RYS vs NUS na podstawie badania *FIREFISH* oraz *ENDEAR / SHINE- ENDEAR*;
- dotyczące SMA typu 2/3, w którym porównano RYS vs NUS na podstawie badania *SUNFISH* oraz *CHERISH*.

Ponadto do analizy włączono łącznie 25 badań rzeczywistej praktyki klinicznej, z czego RYS dotyczyły publikacje: *Cornell 2024, Hahn 2022, Kessler 2024, Kwon 2022, Sitas 2024, Belancic 2024* oraz *Powell 2024*.

SMA przedobjawowe

W badaniu *RAINBOWFISH* żadne niemowlę nie wymagało stosowania stałej wentylacji, definiowanej jako tracheostomia lub BiPAP ≥ 16 h/dobę przez ≥ 3 tyg. lub ciągła intubacja przez min. 3 tyg., w przypadku braku lub po wystąpieniu nagłego, odwracalnego zdarzenia.

W badaniu *RAINBOWFISH* osiągnięcie zdolności siedzenia bez podparcia w 12. miesiącu leczenia przez ≥ 5 sekund mierzony za pomocą skali BSID-III raportowano u 4 spośród 5 chorych. Z kolei zdolność do siedzenia bez podparcia przez ≥ 30 sek. raportowano u 7 spośród 8 chorych.

Większość niemowląt przez okres 12,2–22,8 miesięcy (najdłuższy dostępny okres obserwacji w badaniu *RAINBOWFISH*) osiągnęło kamienie milowe w zakresie przyjętych norm rozwojowych dla zdrowych dzieci ocenianych skalą HINE-2. Dane dla najpóźniejszej daty odcięcia, obejmującej największą liczbę chorych, wskazują, że w 12. miesiącu obserwacji ok. 68% i ok. 13% dzieci odpowiednio z ≥ 3 i z 2 kopiami genu *SMN2* nabyło umiejętność samodzielnego stania, a 61% i ok. 13% umiejętność samodzielnego chodzenia. Należy podkreślić, że w przebiegu SMA dochodzi do postępującej denerwacji mięśni szkieletowych, ogólnego osłabienia i utraty funkcji motorycznych [Ribero 2022]. Oznacza to, że osiągnięcie umiejętności stania oraz chodzenia świadczy o wysokiej skuteczności terapii RYS – bez leczenia chorzy na ogół nie są w stanie nawet samodzielnie siedzieć.

Większość niemowląt leczonych ryśdyplamem przez ≥ 12 miesięcy osiągnęła niemal maksymalne wyniki w skali CHOP-INTEND – było to obserwowane we wszystkich subpopulacjach chorych wydzielonych ze względu na liczbę kopii genu *SMN2*.

SMA typu 1



SMA typu 2/3

SMA typu 1-3: chorzy wcześniej leczeni

Głównym celem badania Belancic 2024 było wykazanie hipotezy non-inferiority (nie gorszej skuteczności) rysdyplamu w porównaniu z nusinersenem oraz ocena profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji w populacji chorych pediatrycznych i dorosłych z SMA. W badaniu Powell 2024 oceniono z kolei doświadczenia chorych dorosłych oraz rodziców dzieci chorych na SMA, po przejściu z leczenia nusinersenem na rysdyplam.

W badaniu Belancic 2024, dokonano oceny funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND, HFMSE oraz RHS odpowiednio w populacji chorych na SMA typu 1, 3p oraz 3a. Zarówno po 6, jak i 12 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS, wykazano nie gorszą od NUS skuteczność RYS (ang. non-inferiority) dla każdej z ocenianych skal. Po roku od zmiany leczenia z NUS na RYS raportowano zmianę względem wartości początkowych o 1,0; 0,7 oraz 0,8 punktów odpowiednio w skalach CHOP-INTEND, HFMSE oraz RHS. Ponadto, zgodnie z wynikami z badania Belancic 2024, po zmianie leczenia z NUS na RYS nie raportowano pogorszenia funkcji oddechowych wśród chorych.

W badaniu Powell 2024 oceniano doświadczenia chorych po zmianie leczenia z NUS na RYS. Ostatecznie ocenie poddano 14 chorych na SMA typu 1 (35,7%), 2 (28,6%) lub 3 (35,7%), których średnia wieku wyniosła w momencie wypełniania kwestionariusza 25,0 (zakres: 3,8; 57,6) lat. Kwestionariusz wypełniali dorośli chorzy lub w przypadku dzieci ich prawni opiekunowie.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że preferowaną postacią podania leku jest postać doustna RYS, w porównaniu do formy podania NUS (nakłucie lędźwiowe). Żaden z respondentów nie zgłosił niezadowolonia w stosunku do żadnego z leków, a poprawę w ocenie funkcjonowania fizycznego stwierdzono w przypadku otrzymywania obu interwencji. Większość chorych określiło zmianę leku z NUS na RYS jako właściwą decyzję.

W badaniu Powell 2024 (N=14) powody podjęcia decyzji o zmianie leczenia z NUS na RYS określono jako następujące: droga podania (100%), opinia rodziny (50%), porozumienie z lekarzami (50%), nowatorskość leku (28,6%), ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (28,6%), konsekwencje finansowe (21,4%), przekonania religijne (7,1%).

Analiza bezpieczeństwa

Celem zbiorczej analizy bezpieczeństwa było określenie długoterminowego profilu bezpieczeństwa rysdyplamu u osób chorych na SMA, które uczestniczyły w następujących badaniach klinicznych:

- FIREFISH (data odcięcia danych: 23 listopada 2021 r.) – 36. mies. obserwacji;
- SUNFISH (data odcięcia danych: 6 września 2021 r.) – 36 mies. obserwacji;
- JEWELFISH (data odcięcia danych: 31 stycznia 2022 r.) – 24 mies. obserwacji;
- RAINBOWFISH (data odcięcia danych: 1 lipca 2021 r.) – 12 mies. obserwacji.

Aby uwzględnić różne okresy obserwacji w badaniach klinicznych, zdarzenia niepożądane oceniano na podstawie czasu ekspozycji na lek wyrażonej jako liczba zdarzeń na 100 pacjentolat oraz w postaci odsetka chorych ze zdarzeniami.

Zbiorcza analiza bezpieczeństwa dla rysdyplamu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem skorygowanych o ekspozycję była porównywalna w obydwu kohortach objawowej SMA – w przypadku SMA typu 1 wynosiła 393,59 na 100 PY, a w SMA typu 2/3 – 383,56 na 100 PY. W kohorcie chorych przedobjawowych wskaźnik osiągnął najwyższą wartość wynoszącą 558,21 na 100 PY.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję w grupie chorych z SMA typu 1 wynosiła 65,67 na 100 PY, natomiast w grupie chorych z SMA typu 2/3 wynosiła 17,73 na 100 PY. U chorych przedobjawowych nie odnotowano przypadków wystąpienia SAE.

Ponadto częstość występowania zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję zmniejszała się wraz z czasem leczenia RYS – najwyższy odsetek zdarzeń niepożądanych występował w okresie 0 – ≤6 miesięcy leczenia, zarówno wśród chorych z kohorty SMA typu 1, jak i SMA typu 2/3. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane na 100 PY u chorych z objawami obejmowały ból głowy, gorączkę oraz zapalenie górnych dróg oddechowych.

W badaniu RWE dla RYS odnotowano od 1 (Sitas 2024, N=31) do 2 zgonów (Cornell 2024, N=82) w okresie obserwacji wynoszącym około roku, natomiast nie raportowano zgonów w krótszym okresie obserwacji z medianą 4,8 m-ca (Kwon 2022, N=55).

W badaniach dla NUS dane były zróżnicowane i wskazywały na brak przypadków zgonów lub na odsetek chorych wynoszący maksymalnie 11,5%. W badaniu dla OA (Servais 2024, N=168) zgony wystąpiły u 2 chorych w czasie obserwacji wynoszącym średnio 13,7 m-ca.

W badaniach dla RYS ciężkie zdarzenia raportowano u 2,7-9% chorych, a ciężkie zdarzenia związane z leczeniem u 0,9-1,3% chorych, natomiast w przypadku NUS nie zgłoszono tej kategorii zdarzeń. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 18,6% chorych leczonych OA.

Zdarzenia niepożądane ogółem w badaniach dla RYS raportowano u około 26-47% chorych, natomiast w badaniach dla NUS częstości występowania zdarzeń niepożądanych były wysoko zróżnicowane między badaniami (od około 17% do 77% chorych).

Ponadto zdarzeniami niepożądanymi, które występowały zarówno w badaniach dla RYS, jak i NUS były m.in. zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, wymioty, biegunka i gorączka. Raportowano je częściej w badaniach RWE dla NUS z wyjątkiem zakażenia górnych dróg oddechowych oraz biegunki, które częściej były raportowane w grupie RYS.

W populacji chorych objawowych przyjmujących rysdyplam łącznie odnotowano 7 zgonów z powodu powikłań oddechowych związanych z SMA – zdarzenia te nie były związane z leczeniem RYS. Wszystkie wystąpiły u chorych na SMA typu 1.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowane w ramach CUA w populacji chorych z SMA typu 1 wartości progowe cen zbytu netto wnioskowanych leków

W subpopulacji pacjentów bezobjawowych cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CUR),

W ramach analizy ekonomicznej nie zaobserwowano wpływu zmian w treści programu lekowego B.102.FM (obowiązującego od kwietnia 2024 roku) na wyniki AE.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla produktu Evrysdi (rysdyplam, RYS).

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy są założenia dotyczące oszacowań populacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Profesor Agnieszka Słowik – Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii nie zgłosiła uwag do treści programu lekowego. Profesor Barbara Steinborn – Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego, wskazała, że proponowane zmiany w zakresie kryteriów kwalifikacji są jak najbardziej korzystne dla pacjentów i dla lekarzy prowadzących leczenie chorych na SMA. Doktor Anna Łusakowska – Koordynator Polskiego Rejestru Pacjentów z SMA podkreśliła, że pogorszenie wywołane dodatkowymi zdarzeniami niepożądanymi – złamanie, operacja, infekcja mogą przejściowo pogorszyć stan pacjenta, nie powinno się go zbyt szybko wykluczać z terapii.

Ekspertów zapytano także, o zmiany w programie związane z dodaniem możliwości zakwalifikowania do terapii rysdyplamem pacjentów uprzednio leczonych nusinersenem - w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych oraz jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta. Wszyscy eksperci wskazali korzyści kliniczne jakie może mieć powyższa zmiana w treści programu. Doktor Łusakowska, wskazała, iż zmiany mogłyby wiązać się z mniejszym obciążeniem szpitali oraz możliwością prowadzenia wizyt w trybie ambulatoryjnym. Profesor Steinborn zwróciła uwagę na poprawę jakości życia chorych na SMA i ich opiekunów. Natomiast Profesor Słowik, wskazała na możliwość indywidualizacji terapii, leczenia chorych na SMA zgodnie z ChPL i dobrania leku do profilu chorego z SMA. Profesor Słowik podobnie jak Doktor Łusakowska zwróciła uwagę, że wspomniane zmiany dają szansę na zmniejszenie obciążenia szpitali. Ponadto w opinii Profesor Słowik oraz Doktor Łusakowskiej, zaproponowane zmiany zmniejszą koszty hospitalizacji pacjentów.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione rekomendacje, w których odniesiono się do leczenia pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w wieku poniżej 2 miesięcy to rekomendacje pozytywne: nowozelandzka PHARMAC 2023, australijska PBAC 2023 oraz brytyjska NICE 2021/2023 (pozytywna warunkowo). Wskazanie dotyczące leczenia pacjentów z SMA w wieku <2 miesięcy było również przedmiotem oceny niemieckiej agencji GBA w 2024 roku, a w uzasadnieniu wskazano, iż nie udowodniono dodatkowej korzyści we wnioskowanym wskazaniu, lecz *„biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, ciężkość choroby oraz wskazania towarzyszących medycznych na temat aktualnej opieki chorych z SMA, rysdyplam może być odpowiednią opcją terapeutyczną u pacjentów przedobjawowych w wieku <2 miesięcy z SMA 5q”*.

W pozostałych rekomendacjach odnoszono się do populacji pacjentów w wieku co najmniej 2 miesięcy. Były to: 2 rekomendacje pozytywne (ZIN 2023, G-BA 2021), 1 pozytywna warunkowo (CADTH 2021), 2 negatywne warunkowo (ZIN 2021 oraz NCPE 2022/2023) oraz 1 negatywna (PBAC 2021). W rekomendacji HAS 2021 pozytywnie zarekomendowano wnioskowany lek w populacji pacjentów z potwierdzonym klinicznie SMA typu 1, 2 lub 3, natomiast negatywnie w populacji pacjentów w populacji przedobjawowych chorych na SMA, u których występuje do 4 kopii genu SMN2.

Rekomendacje pozytywne uzasadniano wynikami badań klinicznych wskazującymi na skuteczność terapii rysdyplamem w zakresie ryzyka złamań w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Rekomendacje negatywne wskazywały na niepewność w zakresie dostępnych długoterminowych danych klinicznych i na wątpliwości związane z sercowo-naczyniowym profilem bezpieczeństwa leku. W rekomendacjach podkreślano również niepewność odnośnie do szacunków wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia.

Rekomendacje, w których odniesiono się do leczenia pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w wieku poniżej 2 miesięcy to rekomendacje pozytywne: holenderska ZIN 2023 (leczenie pacjentów w wieku ≤ 2 miesięcy), nowozelandzka PHARMAC 2023 (leczenie pacjentów ≤ 18 lat), australijska PBAC 2023, oraz brytyjska NICE 2021/2023 (pozytywna warunkowo – dotycząca pacjentów w każdym wieku). Wskazanie dotyczące leczenia pacjentów z SMA w wieku < 2 miesięcy było również przedmiotem oceny niemieckiej agencji GBA w 2024 roku, która wskazała, że dodatkowa korzyść nie została udowodniona w żadnej z rozpatrywanych populacji. W uzasadnieniu wskazano jednak, że „*biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, ciężkość choroby oraz wskazania towarzystw medycznych na temat aktualnej opieki nad chorymi z SMA, rysydylam może być odpowiednią opcją terapeutyczną u pacjentów przedobjawowych w wieku < 2 miesięcy z SMA 5q*”.

W pozostałych rekomendacjach odnoszono się do populacji pacjentów w wieku co najmniej 2 miesięcy. Były to: 1 rekomendacja pozytywna (G-BA 2021), 1 pozytywna warunkowo (CADTH 2021), 2 negatywne warunkowo (ZIN 2022 oraz NCPE 2022/2023) oraz 2 rekomendacje, w których wydano dwie decyzje pozytywną i negatywną w zależności od charakterystyki populacji docelowej (HAS 2021, PBAC 2021 (w rekomendacji nie wskazano dolnej granicy wieku pacjentów)). W rekomendacji HAS 2021 pozytywnie zarekomendowano wnioskowany lek w populacji pacjentów z potwierdzonym klinicznie SMA typu 1, 2 lub 3, natomiast negatywnie w populacji pacjentów w populacji przedobjawowych chorych na SMA, u których występuje do 4 kopii genu SMN2. W rekomendacji PBAC 2021 pozytywnie zarekomendowano terapię rysydylamem w populacji pacjentów z SMA typu 1, 2 lub 3a w wieku ≤ 18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia, a negatywnie w populacji pacjentów z SMA typu 3b w wieku ≤ 18 r.ż. w momencie rozpoczęcia leczenia oraz u chorych na SMA typu 1, 2 lub 3 w wieku > 18 r.ż.

Rekomendacje pozytywne uzasadniano wynikami badań klinicznych wskazującymi na skuteczność terapii rysydylamem w zakresie poprawy funkcji motorycznych oraz wskazywano zalety związane z podaniem doustnym. Rekomendacje negatywne wskazywały na brak opłacalności w porównaniu z innymi dostępnymi metodami leczenia oraz niepewność co do długoterminowej skuteczności. Również w wytycznych pozytywnych, pozytywnych warunkowo i negatywnych warunkowo jako warunek refundacji wskazywano obniżenie ceny.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały następujących wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 57. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Wskazanie źródeł danych:		
<p>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).</p>	NIE	<p>Wnioskodawca przedstawił poniższe uzasadnienie, które w kontekście zapisów Rozporządzenia należy uznać za niewystarczające:</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Badania dla RYS

Chiriboga 2023_b_poster	Sajeev G., Evans R., Hawkins N. i in., Long-term comparative efficacy and safety of risdiplam versus nusinersen in children with Type 1 spinal muscular atrophy, <i>Neuromuscular Disorders</i> 2023, 33 Supplement 1 (S161)
Cornell 2024	Cornell N., Childs A.M., Wraig E., i in., Risdiplam in Spinal Muscular Atrophy: Safety Profile and Use Through The Early Access to Medicine Scheme for the Paediatric Cohort in Great Britain, <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> 11,2024, 361–368
FIREFISH (Baranello 2021)	Baranello G., Darras B.T., Day J.W. i in., Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy, <i>N Engl J Med</i> 2021; 384:915-923
FIREFISH (NCT02913482)	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482?term=NCT02913482&draw=2&rank=1
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), <i>Cure SMA Virtual Research & Clinical Care Meeting</i> , June 9–11, 2021
FIREFISH Part 1 i 2 (Masson 2022), FIREFISH Part 2 (Masson 2022)	Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Rose K. i in., FIREFISH Study Group. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial, <i>Lancet Neurol.</i> 2022, 21(12): 1110-1119
FIREFISH Part 1 i 2 (Mazurkiewicz-Beldzińska 2023)_poster	Mazurkiewicz-Beldzińska M., Baranello G., Boespflug-Tanguy O. i in., FIREFISH Parts 1 and 2: 48-month Safety and Efficacy of Risdiplam in Type 1 SMA, 2022
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), <i>Neuromuscular Disorders</i> 2020, 30 Supplement 1 (S126)
FIREFISH Part 1 i 2 (Servais 2022)_poster	Servais L., Baranello G., Boespflug-Tanguy O. i in., FIREFISH Parts 1 and 2: 36-month safety and efficacy of risdiplam in Type 1 spinal muscular atrophy (SMA), <i>Neuromuscular Disorders</i> 2022, 32 Supplement 1 (S88)
FIREFISH Part 2 (Darras 2021)	Darras B.T., Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M. i in., Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls, <i>N Engl J Med.</i> 2021, 385(5): 427-435
FIREFISH Part 2 (Darras 2021)_prez	Darras B.T., Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., FIREFISH Part 2: 24 month efficacy and safety of risdiplam in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA)
FIREFISH Part 2 (Servais 2020)_poster	Servais L., Baranello G., Masson R., i in., FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA), <i>Neurology Apr</i> 2020, 94 (15 Supplement) 1302
Hahn 2022	Hahn A., Günther R., Ludolph A. i in., Risdiplam Compassionate Use Program Group. Short-term safety results from compassionate use of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy in Germany, <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2022, 17(1):276. Erratum in: <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2022, 17(1):387
Hawkins 2023_poster	Hawkins N., Sajeev G., Evans R. i in., Long-term comparative efficacy and safety of risdiplam versus nusinersen in children with Type 1 spinal muscular atrophy, 15th European Paediatric Neurology Society Congress (EPNS) 2023
JEWELFISH (Chiriboga 2021)_prez	Chiriboga 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	Chiriboga 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), <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> 2021, 63: SUPPL 1 (30)
JEWELFISH (Chiriboga 2023)	Chiriboga C., Bruno C., Duong T. i in., JEWELFISH Study Group. Risdiplam in Patients Previously Treated with Other Therapies for Spinal Muscular Atrophy: An Interim Analysis from the JEWELFISH Study, <i>Neurol Ther.</i> 2023, 12(2): 543-557, Erratum in: <i>Neurol Ther.</i> 2023, 12(5):1799-1801
JEWELFISH (Chiriboga 2023)_poster	Chiriboga C., Bruno C., Duong T. i in., JEWELFISH: 24-month Safety, Pharmacodynamic and Exploratory Efficacy Data in Non-Treatment-Naïve Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA) Receiving Treatment with Risdiplam, <i>Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical and Scientific Conference</i> 2023
JEWELFISH (NCT03032172)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172
Kessler 2024	Kessler T., Sam G., Wick W. i in., Evaluation of risdiplam efficacy in 5q spinal muscular atrophy: a systematic comparison of electrophysiological with clinical outcome measures, <i>European journal of neurology</i> 2024, 31(1), e16099
Kwon 2022	Kwon J., Arya K., Kuntz N. i in., US Expanded Access Program Working Group. An expanded access program of risdiplam for patients with Type 1 or 2 spinal muscular atrophy, <i>Ann Clin Transl Neurol.</i> 2022, 9(6):810-818

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 (Finkel 2022)_poster	Finkel R., Farrar M., Vlodavets D. i in., RAINBOWFISH: Preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA), 2022
RAINBOWFISH (Finkel 2024)_poster	Finkel R.S., Farrar M.A., Servais L. i in. RAINBOWFISH: Primary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA), 2024, poster
RAINBOWFISH (NCT03779334)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334
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
Roche 2020	Materiały od Wnioskodawcy
Roche 2020b	Materiały od Wnioskodawcy
Roche 2022	Materiały od Wnioskodawcy
Sitas 2024	Sitas B., Hancevic M., Bilic K. i in., Risdiplam Real World Data–Looking Beyond Motor Neurons and Motor Function Measures, <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> 2024, 2024;11(1):75-84
SUNFISH Part 1 (Day 2020)_poster	Day J.W., Annoussamy 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 Part 1 (Day 2022)_poster	Day J., Deconinck N., Mazzone E. i in., SUNFISH: 3-year Efficacy and Safety of Risdiplam in Types 2 and 3 SMA, 2022
SUNFISH Part 1 (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 Part 1 (Mercuri 2023)	Mercuri E., Baranello G., Boespflug-Tanguy O. i in., SUNFISH Working Group. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: A randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment, <i>Eur J Neurol.</i> 2023, 30(7):1945-1956
SUNFISH Part 1 i 2 (Servais 2023)_poster	Servais L., Oskoui M., Day J.W. i in., SUNFISH Parts 1 and 2: 4-year Efficacy and Safety Data of Risdiplam in Types 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA), 2023
SUNFISH Part 2 (Day 2021)_poster	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 Part 2 (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), <i>Neurology</i> Apr 2020, 94 (15 Supplement) 1260
SUNFISH Part 2 (Mercuri 2022)	Mercuri E., Deconinck N., Mazzone E. i in., SUNFISH Study Group. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial, <i>Lancet Neurol.</i> 2022, 21(1):42-52, Erratum in: <i>Lancet Neurol.</i> 2022, 21(2):e2, Erratum in: <i>Lancet Neurol.</i> 2022, 21(3):e3, Erratum in: <i>Lancet Neurol.</i> 2022, 21(5):e5
SUNFISH Part 2 (Oskoui 2023)	Oskoui M., Day J.W., Deconinck N. i in., SUNFISH Working Group. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA), <i>J Neurol.</i> 2023, 270(5):2531-2546, Erratum in: <i>J Neurol.</i> 2023
Pascual-Morena 2023	Pascual-Morena C., Martínez-Vizcaíno V., Cavero-Redondo I. i in., Efficacy of risdiplam in spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis, <i>Pharmacotherapy</i> 2023. doi: 10.1002/phar.2866
Qiao 2023	Qiao Y., Chi Y., Gu J., Ma Y., Safety and Efficacy of Nusinersen and Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, <i>Brain Sciences</i> 2023, 13(10):1419
Ribero 2022	Ribero V., Daigl M., Martí Y. i in., How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison, <i>J Comp Eff Res.</i> 2022, 11(5):347-370
Badania dla NUS	
Bjelica 2023	Bjelica B., Wohnrade C., Osmanovic A. i in., An observational cohort study on pulmonary function in adult patients with 5q-spinal muscular atrophy under nusinersen therapy. <i>J Neurol.</i> 2023, 270(7):3616-3622
Brakemeier 2021	Brakemeier S., Stolte B., Thimm A. i in., Assessment of Bulbar Function in Adult Patients with 5q-SMA Type 2 and 3 under Treatment with Nusinersen, <i>Brain Sci.</i> 2021, 11(9):1244
CHERISH (Mercuri 2018)	Mercuri E., Darras B.T., Chiriboga C.A., i in., Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Feb 15;378(7):625-635
Crawford 2023	Crawford TO, Swoboda KJ, De Vivo DC, Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study. <i>Muscle Nerve.</i> 68(2):157-170, 2023

De Vivo 2019	De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, i in., NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. <i>Neuromuscul Disord.</i> 29(11):842-856, 2019
De Wel 2021	De Wel B, Goosens V, Sobota A, i in., Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. <i>J Neurol.</i> 268(3):923-935, 2021
ENDEAR (Finkel 2017)	Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T., i in., Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Nov 2;377(18):1723-1732
Ergenekon 2022	Ergenekon AP, Yilmaz Yegit C, Cenk M, i in., Respiratory outcome of spinal muscular atrophy type 1 patients treated with nusinersen. <i>Pediatr Int.</i> 64(1):e15175, 2022
Gunther 2024	Gunther R., Wurster C.D., Brakemeier S. i in., Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study, <i>The Lancet Regional Health - Europe</i> 2024; 39: 100862
Hawkins 2023_poster	Hawkins N., Sajeev G., Evans R. i in., Long-term comparative efficacy and safety of risdiplam versus nusinersen in children with Type 1 spinal muscular atrophy, 15th European Paediatric Neurology Society Congress (EPNS) 2023
Kotulska 2022	Kotulska K, Chmielewski D, Mazurkiewicz-Beldzińska M, i in., Safety, tolerability, and efficacy of a widely available nusinersen program for Polish children with Spinal Muscular Atrophy. <i>Eur J Paediatr Neurol.</i> 39:103-109, 2022
Łusakowska 2023	Łusakowska A, Wójcik A, Frączek A, i in., Long-term nusinersen treatment across a wide spectrum of spinal muscular atrophy severity: a real-world experience. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 4;18(1):230, 2023
Maggi 2020	Maggi L, Bello L, Bonanno S, i in., Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 91(11):1166-1174, 2020
Modrzejewska 2021	Modrzejewska S, Kotulska K, Kopyta I, i in., Nusinersen treatment of Spinal Muscular Atrophy Type 1 - results of expanded access programme in Poland. <i>Neurol Neurochir Pol.</i> 55(3):289-294, 2021
Pane 2023	Pane M, Coratti G, Sansone VA, Italian EAP Working Group. Type I spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen: 4-year follow-up of motor, respiratory and bulbar function. <i>Eur J Neurol.</i> 30(6):1755-1763, 2023
Pechmann 2023	Pechmann A, Behrens M, Dörnbrack K., SMARtCARE study group. Effect of nusinersen on motor, respiratory and bulbar function in early-onset spinal muscular atrophy. <i>Brain.</i> 13;146(2):668-677, 2023
Pechmann 2023a	Pechmann A, Behrens M, Dörnbrack K, SMARtCARE study group. Improvements in Walking Distance during Nusinersen Treatment - A Prospective 3-year SMARtCARE Registry Study. <i>J Neuromuscul Dis.</i> 10(1):29-40, 2023
Scheijmans 2022	Scheijmans FEV, Cuppen I, van Eijk RPA, i in., Population-based assessment of nusinersen efficacy in children with spinal muscular atrophy: a 3-year follow-up study. <i>Brain Commun.</i> 31;4(6):fcac269, 2022
Szabo 2020	Szabó L, Gergely A, Jakus R, i in., Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. <i>Eur J Paediatr Neurol.</i> 27:37-42, 2020
Tscherter 2022	Tscherter A., Rüschi C.T., Baumann D. i in., Evaluation of real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy treated with nusinersen in Switzerland. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2022, 32(5):399-409
Vázquez-Costa 2022	Vázquez-Costa JF, Povedano M, Nacimiento-Osorio AE, i in., Nusinersen in adult patients with 5q spinal muscular atrophy: A multicenter observational cohorts' study. <i>Eur J Neurol.</i> 29(11):3337-3346, 2022
Walter 2019	Walter M.C., Wenninger S., Thiele S. i in., Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study, <i>J Neuromuscul Dis.</i> 2019, 6(4):453-465

Badania dla OA

Servais 2024	Servais L., Day J. W., De Vivo D. C. i in., Real-World Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Treated with Onasemnogene Apeparovect Monotherapy: Findings from the RESTORE Registry, <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> 2024, (Preprint), 1-18.
Strauss 2022	Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F. i in., Onasemnogene abeparovect for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial, <i>Nat Med.</i> 2022, 28(7):1390-1397
Strauss 2022_b	Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F. i in., Onasemnogene abeparovect for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial, <i>Nat Med.</i> 2022, 28(7):1381-1389

Rekomendacje kliniczne i finansowe

RET-AME 2022	Pitarch Castellano I., Cabrera-Serrano M., Calvo Medina R. i in. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AMEconsensus). <i>Neurología.</i> 2022; 37:216—228.
European consensus 2020	Kirschner J., Butoianu N., Goemans N. i in., European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy, <i>Eur J Paediatr Neurol.</i> 2020; 28:38-43
AWMSG 2021	All Wales Medicines Strategy Group, risdiplam (Evrysdi®), https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/risdiplam-evrysdi/
G-BA 2021	Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA), https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7949/2021-10-21_AM-RL-XII_Risdiplam_D-663_TrG_EN.pdf

G-BA 2024	Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA), Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA), https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7949/2021-10-21_AM-RL-XII_Risdiplom_D-663_TrG_EN.pdf
HAS 2021	Haute Autorité de Santé, Risdiplom, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/evrysdi_080921_summary_ct19266.pdf
IQWiG 2023	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, [A23-93] Risdiplom (spinale Muskelatrophie, < 2 Monate) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, https://www.iqwig.de/download/a23-93_risdiplom_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf
NICE 2023	Risdiplom for treating spinal muscular atrophy, https://www.nice.org.uk/guidance/ta755/resources/risdiplom-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-82611377117125
PBAC 2021	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Outcomes march 2021, PBAC MEETING, 2021
PBAC 2023	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Risdiplom, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/risdiplom-psd-03-2023.pdf
PHARMAC 2023	PHARMAC, Te Pataka Whaioranga, Risdiplom, https://pharmac.govt.nz/medicine-funding-and-supply/make-an-application/special-access-medicines/risdiplom
ZIN 2022	Zorginstituut Nederland, ACP-advies over risdiplom (Evrysdi) bij 5q SMA, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/06/10/acp-advies-risdiplom-evrysdi-bij-sma
ZIN 2023	Zorginstituut Nederland, Advies - Uitbreiding vergoedingsvoorwaarden risdiplom (Evrysdi®), https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/12/23/advies-uitbreiding-vergoedingsvoorwaarden-risdiplom-evrysdi
CADTH 2021	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Risdiplom https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0661%20Evrysdi%20Recommendation%20Final.pdf

Pozostałe publikacje

ChPL Evrysdi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrysdi, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Spinraza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spinraza®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Zolgensma	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zolgensma®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_pl.pdf
Gumułka 2023	Gumułka A. Badania przesiewowe noworodków na SMA - ile przypadków w Polsce? https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/badania-przesiewowe-noworodkow-na-sma-ile-przypadkow-w-polsce
Lloyd 2019	Lloyd A.J., Thompson R., Gallop K. i in., <i>Estimation Of The Quality Of Life Benefits Associated With Treatment For Spinal Muscular Atrophy</i> . ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR. 2019; 11:615-22.
NICE TA588	National Institute for Health and Care Excellence. <i>Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [TA588]</i> . 2019
NICE TA755	National Institute for Health and Care Excellence. <i>Risdiplom for treating spinal muscular atrophy in children and adults [TA588]</i> . 2021
Raport AOTMiT 2024	AOTMiT, Opracowanie nr OT.422.1.8.2024, <i>Opracowanie dotyczące zastosowania onasemnogen abeparwowej, nusinersen oraz rysydiplom we wskazaniach pozarejestacyjnych, opisanych w projekcie programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”</i> , 14 lutego 2024 r., https://www.bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/RPT/2024%2002%2015%20OT%20off-label%20SMA%20BIP_REOPTR.pdf
AWA Evrysdi 2021	Analiza weryfikacyjna do Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Evrysdi (rysydiplom) w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1), Nr: OT.4331.52.2021. AOTMiT 2021
RPBP 2022	Przedłużenie Rządowego programu badań przesiewowych w Polsce na lata 2023-2026, https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2026

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Evrysdi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 - analiza problemu decyzyjnego dla leku stosowanego, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa kwiecień 2024, Wersja 1.2
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Evrysdi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 - analiza efektywności klinicznej, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa kwiecień 2024, Wersja 1.2
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Evrysdi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 - analiza ekonomiczna, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa kwiecień 2024, Wersja 1.2
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Evrysdi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 - analiza wpływu na system ochrony dla leku, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa kwiecień 2024, Wersja 1.2
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Evrysdi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 - analiza racjonalizacyjna dla leku, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa styczeń 2024, Wersja 1.1
- Załącznik 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Evrysdi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.11.2024.9.AKP