



## Rekomendacja nr 52/2024

z dnia 7 czerwca 2024 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Evrysdi (rysdyplam) we wskazaniu określonym w programie lekowym: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Evrysdi (rysdyplam) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej – 1254.0, Rysdyplam **pod warunkiem** [REDACTED].

#### Uzasadnienie rekomendacji

Lek Evrysdi (rysdyplam, RYS) jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego B.102.FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Wnioskowana zmiana polega na rozszerzeniu wskazania poprzez usunięcie ograniczenia wiekowego powyżej 2 miesiąca życia (msc.), umożliwienie włączenie do leczenia RYS pacjentów uprzednio korzystających z terapii nusinersenem (NUS) u których: wystąpiły objawy niepożądane albo w opinii lekarza prowadzącego, zamiana wykazuje korzyść terapeutyczną. Obok Evrysdi (RYS) w ww. programie pacjenci w zależności od spełnienia przez nich kryteriów kwalifikacji mogą być leczeni produktem Spinraza (nusinersen; NUS) albo Zolgensma (onasemnogen abeparwówek; OA). W związku z tym należy uznać, że potrzeba zdrowotna chorych na rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest obecnie zabezpieczona dostępnym i refundowanym leczeniem.

W analizie klinicznej wykazano brak badań randomizowanych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo stosowania RYS i komparatorów. W związku z tym ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na porównaniu pośrednim RYS vs NUS w populacji SMA typu 1, 2 i 3, a w populacji pacjentów przedobjawowych zestawieniu wyników dla RYS, NUS, OS. Przyjęte rozwiązanie stanowi główne ograniczenie analizy ponieważ cechuje się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Dodatkowo w analizie ujęto trzy przeglądy systematyczne (Pascual-Morena 2023; Qiao 2023, Qiao 2023) oraz badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) dla RYS: Cornell 2024, Hahn 2022, Kessler 2024, Kwon 2022, Sitas 2024, Belancic 2024 oraz Powell 2024. Na niepewność wnioskowania wpływa także fakt, iż wyniki dotyczące skuteczności dla populacji z SMA wcześniej leczonej zaprezentowano w oparciu o dwa badania RWE Belancic 2024 oraz Powell 2024, które charakteryzowały się niewielką liczbą pacjentów oraz brakiem wyników dla punktów

końcowych zdefiniowanych w ramach PICOS. Analiza kliniczna obarczona jest także ograniczeniami związanymi z tym, że wyniki długoterminowe (48 m-csc.) dla części populacji i punktów końcowych nie są dostępne w publikacjach pełnotekstowych (tylko w postaci plakatów konferencyjnych). Niemniej należy zauważyć, że niedojrzałe dane naukowe wskazują na skuteczność RYS. Wyniki analizy dla pacjentów z SMA przedobjawowym w 12. mscu obserwacji (największa liczba pacjentów) wskazują, że umiejętność samodzielnego stania nabyło ok. 68% i ok. 13% dzieci odpowiednio z  $\geq 3$  i z 2 kopiami genu SMN2, a umiejętność samodzielnego chodzenia 61% i ok. 13%. Wyniki porównania pośredniego u pacjentów z SMA typu 1

. W przypadku pacjentów z SMA typu 2/3 w porównaniu pośrednim

W populacji pacjentów leczonych NUS, u których zmieniono terapię na RYS, raportowano po 6, jak i 12 mies. od zmiany leków nie gorszą od NUS skuteczność RYS (ang. non-inferiority) dla każdej z ocenianych skal, tj. CHOP-INTEND, HFMSE oraz RHS (Belancic 2024) a także, że preferowaną postacią podania leku jest doustny RYS, w porównaniu do nakłucia lędźwiowego NUS (Powell 2024). Analiza bezpieczeństwa na podstawie wyników badań RWE wskazuje, że ciężkie zdarzenia niepożądane dla RYS raportowano u 7-9% chorych, a dla OA 18,6% chorych, w przypadku NUS nie zgłaszano, a ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u 0,9%-1,3% pacjentów leczonych RYS, 4,8% OA, nie raportowano w grupie NUS.

Przeprowadzona analiza kosztów użyteczności w populacji z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 wykazała, że terapia RYS od komparatorów

W populacji z przedobjawowym rozpoznaniem SMA analiza kosztów konsekwencji wskazuje, że terapia RYS w krótszym horyzoncie (6 lat) jest od terapii komparatorami. Istotnym ograniczeniem wpływającym na niepewność wnioskowania są przyjęte w analizach przez wnioskodawcę ceny komparatorów.

Należy mieć również na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika wynoszące w wariantcie z RSS według obliczeń Agencji, a wg wnioskodawcy odpowiednio w I i II roku refundacji. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących w szczególności liczebności populacji włączanej do leczenia.

Jednocześnie Prezes przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości i za uzasadnione uznała uwzględnienie w projekcie programu lekowego korekty polegającej na tym aby decyzję o zmianie leku z NUS na RYS podejmował Zespół Koordynujący, a nie lekarz prowadzący.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Evrysdi (rysdyplam) 0,75 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 1 butelka 80ml, GTIN: 07613326029896, proponowana cena zbytu netto:

w programie lekowym B.102. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1254.0, Rysdyplam. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA, ICD-10: G12, G12.0, G12.1) jest chorobą genetyczną, w której uszkodzeniu ulegają obwodowe elementy układu nerwowego odpowiedzialne za funkcjonowanie mięśni szkieletowych. Najczęstszy typ SMA związany jest z niedoborem białka niezbędnego do przeżycia neuronów ruchowych SMN (survival of motor neuron). Białko to warunkuje przeżycie neuronów, im wyższy poziom białka SMN w organizmie, tym łagodniejsze objawy SMA.

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.

Ankietowani przez Agencję eksperci szacują, że obecna liczba chorych na SMA w Polsce mieści się w zakresie 1 000-1 300 (w tym kilka przypadków < 2 mies.), a nowych zachorowań w ciągu roku 30-60 osób.

Zgodnie z danymi NFZ w I połowie 2023 r. u 1 329 pacjentów (w tym 20 pacjentów < 2 m.ż.) sprawozdano kod ICD-10: G12.0 lub G12.1. U 966 pacjentów produkt kontraktowy w ramach programu lekowego lub TLI.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano Spinrazę (nusinersen; NUS) (populacja: SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od 1 do 4 kopii genu SMN2) oraz Zolgensmę (onasemnogen abeparwówek; OA) (wyłącznie populacja z SMA rozpoznany w programie badań przesiewowych).

Wybór komparatorów uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Rysdyplam (RYS) jest modyfikatorem składowania 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. RYS koryguje składowanie SMN2, aby przesunąć równowagę z pomijania eksonu 7 w kierunku włączania eksonu 7 do transkrypty mRNA, prowadząc do zwiększonego wytwarzania funkcjonalnego i stabilnego białka SMN.

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

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności*

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących RYS z NUS i OA w związku z tym wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie. Do analizy głównej przeglądu systematycznego włączono:

- SUNFISH – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, fazy 2/3 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RYS z najlepszym leczeniem podtrzymującym (ang. best supportive care; BSC w populacji pacjentów z SMA typu 2/3. Liczba pacjentów włączonych do analizy N=180 (RYS n=120; BSC n=60). Okres obserwacji: 48 msc.);
- RAINBOWFISH – badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy 2, oceniające RYS w populacji dzieci w wieku do 6 tygodni z przedobjawowym SMA. Liczba pacjentów wynosiła N=12 [mediana wieku 25 dni (zakres: 16-41 dni); żadne niemowlę nie wymagało stosowania stałej wentylacji<sup>1</sup>]. Okres obserwacji 22,8 msc. Badanie ma status w toku. Na podstawie tego badania EMA zniósła ograniczenia wiekowego we wskazaniu rejestracyjnym (tj. od 2 m.ż.);
- FIREFISH – badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne wieloośrodkowe, otwarte, fazy 2/3 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RYS w populacji pacjentów z SMA typu 1. Liczba pacjentów włączonych do analizy N=41. Okres obserwacji: 48 msc.;
- JEWELFISH – badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, fazy 2, oceniające bezpieczeństwo RYS w populacji pacjentów z SMA uprzednio leczonych (NUS; RG7800; olesoksym i AVXS-101). Łączna liczba pacjentów biorąca udział w badaniu wynosiła N=174 w tym grupy leczona NUS n=76. Okres obserwacji: ██████████. Mediana czasu leczenia RYS dla której zaprezentowano wyniki analizy bezpieczeństwa wynosiła 3,02 mies., 17,0 mies. oraz 26,8 mies. W rekomendacji ujęto wyniki w najdłuższym okresie terapii RYS, pozostałe dostępne w AWA i AKL.

Włączono także poster *Chiriboga 2023\_b\_poster*, w którym zaprezentowano zbiorczą ocenę bezpieczeństwa RYS na podstawie czterech ww. badań.

W analizie ujęto także badania rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące RYS: Cornell 2024, Hahn 2022, Kessler 2024, Kwon 2022, Sitas 2024, Belancic 2024 oraz Powell 2024.

Ponadto ujęto trzy przeglądy systematyczne z metaanalizą: Pascual-Morena 2023 (ocena skuteczności RYS w odniesieniu do zdolności motorycznych i oddechowych oraz profilu bezpieczeństwa u chorych z SMA; 641 uczestników z SMA typu 1-3; 11 badań włączonych do przeglądu systematycznego, 7 do metaanalizy; 3 badania obejmowały uczestników leczonych NUS, OA lub RG7800; AMSTAR-2 umiarkowana jakość) oraz Qiao 2023 (ocena bezpieczeństwa i skuteczności NUS i RYS w leczeniu chorych z SMA; 6 artykułów, w których wzięło udział 679 chorych z SMA; AMSTAR-2 niska jakość) oraz Ribero 2022 (ocena skuteczności RYS w porównaniu z innymi terapiami dostępnymi w leczeniu SMA typu 1–3; 64 badania; AMSTAR-2 wysoka jakość).

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration (RoB2) w SUNFISH dla wszystkich analizowanych domen określona została jako niska. W badaniach jednoramiennych ocenę przeprowadzono z wykorzystaniem skali NICE, zgodnie z którą: FIREFISH oceniono na 7/8 punktów (brak informacji dotyczącej kolejności włączania pacjentów), JEWELFISH – na 7/8 punktów

<sup>1</sup> Stała wentylacja definiowana jako tracheostomia lub BiPAP  $\geq 16$  h/dobę przez  $\geq 3$  tyg. lub ciągła intubacja przez min. 3 tyg., w przypadku braku lub po wystąpieniu nagłego, odwracalnego zdarzenia

(brak informacji dotyczącej kolejności włączania pacjentów), a RAINBOWFISH – na 5/8 punktów (brak wyników w podgrupach, nie wskazano na konsekwentny sposób rekrutowania pacjentów, a wyniki badania nie zostały jasno opisane, brak publikacji pełnotekstowej).

Pozostałe badania włączone do analizy wnioskodawcy opisano w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) oraz w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy (AKL).

#### Skuteczność kliniczna

##### SMA typu 1; RYS vs NUS – porównanie pośrednie (analiza MAIC)

Wyniki analizy w okresie obserwacji 36 msc. wykazały istotną statystycznie (IS) różnicę na korzyść RYS w odniesieniu do NUS w zakresie:

- Przeżycie całkowite (OS): HR=0,22 (95%CI: 0,04; 0,47);
- Przeżycie bez trwałej wentylacji (VFS): HR=0,19 (95%CI: 0,07; 0,35);
- Ocena neurologiczna niemowląt w skali HINE-2<sup>2</sup> ogółem:
  - bez dopasowania harmonogramów pomiarów (ang. assessment schedule matching; ASM): HR=1,45 (95%CI: 1,21; 1,73);
  - z ASM: HR=1,73 (95%CI: 1,36; 2,19);
- Ocena zaburzeń nerwowo-mięśniowych w skali CHOP-INTEND<sup>3</sup> poprawa o 4 punkty:
  - bez ASM: HR=2,89 (95%CI: 2,05; 4,07);
  - z ASM: HR=1,72 (95%CI: 1,40; 2,13).

Wyniki dla krótszych okresów obserwacji dostępne w AWA i AKL. Warto nadmienić, że w okresie obserwacji

##### SMA typu 2 i 3; RYS vs NUS – porównanie pośrednie (analiza MAIC)

<sup>2</sup> HINE-2 skala Hammsersmith do oceny funkcji ruchowych (np.: kontrola głowy, siad, świadomy chwyt, możliwość kopania w pozycji leżenia na plecach, obroty, czworakowanie lub przesuwanie się na poślądkach, stanie, chód). Max. liczba punktów: 26; wyższy wynik oznacza wyższy rozwój fizjologiczny dziecka. Populacja niemowlęta i dzieci w wieku 2-24 mies., SMA typ 1 i 2

<sup>3</sup> CHOP-INTEND skala ocenia motorykę dużą i małą, stanowi narzędzie pomiarowe umiejętności ruchowych dzieci z SMA typu 1 (np. kontrola głowy, obroty, ruchy spontaniczne kończyn górnych i dolnych, chwyt dłoniowy, obracanie, 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). Max. liczba punktów: 64; wyższa ocena oznacza ocenę maksymalną, a najniższa ocena – minimalną. Populacja noworodki i niemowlęta, SMA typ 1.

<sup>4</sup> HFMSE rozszerzona skala Hammsersmith umożliwia przeprowadzenie oceny funkcji motorycznych (zarówno motoryki dużej, jak i motoryki małej; obroty, siad, przejście z pozycji siedzącej do leżącej, klęk, przejście z klęku do stania, skakanie, kucanie, wchodzenie/schodzenie po schodach). Max. liczba punktów: 66; wyższy wynik oznacza prawidłowe wykonanie zadania, a niższy brak wykonania zadania. Populacja dzieci w wieku ≥24 mies., SMA typ 2 i 3.

Pacjenci przedobjawowi; RYS, NUS, OS - zestawienie wyników (RAINBOWFISH; NURTURE; SPR1NT)

Dane wskazują, że dzieci z  $\geq 3$  i z 2 kopiami genu SMN2 nabyły umiejętność samodzielnego:

- siedzenia dla:
  - RYS – brak danych i 12,5% (1/8) (ocena skala HINE-2; okres 12 msc. (najwięcej chorych));
  - NUS – w obu grupach 100% (okres 24 msc.; skala HINE-2 oraz kamień milowy WHO);
  - OA – odpowiednio ok. 93,3 (14/15) dzieci (okres 24 msc.; kamień milowy określony przez WHO) i 100% (14/14) dzieci (okres 18 msc.; kamień milowy określony przez WHO);
- stania dla:
  - RYS – odpowiednio ok. 68% (12/18) i ok. 13% (1/8) dzieci (okres 12 msc.; skala HINE-2);
  - NUS – odpowiednio ok. 100% (10/10) i ok. 60% (9/15) dzieci (okres 24 msc.; skala HINE-2 oraz kamień milowy WHO);
  - OA – odpowiednio ok. 100% (15/15) dzieci (okres 24 msc.; skala BSID-III oraz kamień milowy określony przez WHO) i 78,6% (11/14) dzieci (Skala BSID-III; okres 18 msc.);
- chodzenia dla:
  - RYS – odpowiednio 61% (11/18) i ok. 12,5% (1/8) dzieci (okres 12 msc.; skala HINE-2);
  - NUS – odpowiednio ok. 100% (10/10) i ok. 60% (9/15) dzieci (okres 24 msc.; skala HINE-2 oraz kamień milowy WHO);
  - OA – odpowiednio ok. 93,3% (14/15) dzieci (okres 24 msc.; skala BSID-III oraz kamień milowy określony przez WHO) i 64,3% (9/14) dzieci (okres 18 msc.; skala BSID-III).

*Skuteczność praktyczna*

- Sitas 2024 – istotną klinicznie zmianę wyniku względem wartości początkowej dla RYS w skali RULM odnotowano u 5 z 7 pacjentów, natomiast w skali RHS / HFMSE u 2 z 7 pacjentów (okres obserwacji  $\geq 1$  rok), natomiast dla NUS (okres obserwacji od 14 okres do 38 m-cy, liczba pacjentów od 83 do 156) w skali RULM od 14,5 do 24,4%, a w skali RHS / HFMSE od 33 do 54%;
- Belancic 2024 - wykazano nie gorszą od NUS skuteczność RYS (ang. non-inferiority) dla wszystkich ocenianych skal tj. CHOP-INTEND, HFMSE oraz RHS (po 6, i 12 mies. po zmianie leczenia z NUS na RYS). Ponadto po zmianie leczenia z NUS na RYS nie raportowano pogorszenia funkcji oddechowych wśród chorych. Profil bezpieczeństwa RYS był zgodny z ChPL, w badaniu zidentyfikowano dodatkowy potencjalny obszar ryzyka związany z przyrostem masy ciała pacjentów;
- Powell 2024 – wyniki wskazują, że preferowaną postacią podania leku jest postać doustna RYS, w porównaniu do nakłucia lędźwiowego NUS. Najczęściej podawane przez pacjentów powody zmiany leków: droga podania (100%), opinia rodziny (50%), porozumienie z lekarzami (50%), nowatorskość leku (28,6%) i ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (28,6%). Niezależnie od powyższego w przypadku obu technologii stwierdzono poprawę funkcjonowania fizycznego.

<sup>5</sup> RULM służy do oceny funkcji motoryki małej (sprawność motoryczna kończyn górnych (siła mięśniowa, przykurcze, ograniczenia w obrębie postawy). Max. liczba punktów: 40; wyższy wynik oznacza prawidłowe wykonanie zadania, a niższy brak wykonania zadania. Populacja dzieci w wieku 3 lat., SMA typ 2 i 3.

## Bezpieczeństwo

### RYS, NUS i OA - podsumowanie zbiorcze badań RWE

- Zgony:
  - RYS dla okresu obserwacji około rok raportowano od 1 (Sitas 2024, N=31) do 2 (Cornell 2024, N=82), natomiast w okresie obserwacji z medianą 4,8 mies. brak (Kwon 2022, N=55);
  - NUS dane w badaniach były zróżnicowane i wskazywały na 0% zgonów wśród pacjentów (0/143) (Pechmann 2023a; okres obserwacji 38 miesc.) a maksymalnie na 11,5% zgonów wśród pacjentów (6/52) (okres obserwacji 6 miesc.; Ergenekon 2022);
  - OA dla okresu obserwacji średnio 13,7 mies. raportowano 2 zgony (Servais 2024, N=168);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem:
  - RYS raportowano u 2,7% chorych (Hahn 2022) -9% chorych (Kwon 2022);
  - NUS nie zgłaszano (Kotulska 2022; De Wel 2021);
  - OA raportowano u 18,6% chorych (Servais 2024);
- Ciężkie zdarzenia związane z leczeniem:
  - RYS raportowano u 0,9% chorych (Hahn 2022) -1,3% chorych (Kwon 2022);
  - NUS nie zgłaszano (Pane 2023);
  - OA raportowano u 4,8% chorych (Servais 2024);
- Zdarzenia niepożądane ogółem:
  - RYS raportowano u 26% chorych (Sitas 2022) -47% chorych (Kwon 2022);
  - NUS dane w badaniach były zróżnicowane i wynosiły od 17% (Pechmann 2023a) do maksymalnie 77% chorych (Vázquez-Costa 2022);
  - OA raportowano u 32,3% chorych (Servais 2024);

Zdarzenia niepożądane występujące w badaniach dla RYS i NUS to m.in. zakażenie górnych dróg oddechowych, biegunka (częściej w RYS), ból głowy, nudności, wymioty i gorączka (częściej w NUS).

### RYS populacja SMA 1-3 (Chiriboga 2023 b poster)

- Zgony - raportowano 7 (nie związane z leczeniem) wszystkie u chorych na SMA typu 1.;
- Zdarzenia niepożądane ogółem<sup>6</sup> w populacji: SMA typu 1 wynosiły 393,59/100 PY, SMA typu 2/3 – 383,56/100 PY, przedobjawowych 558,21/100 PY;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane<sup>6</sup> w populacji z SMA typu 1 wynosiły 65,67/100 PY, SMA typu 2/3 17,73/100 PY., u pacjentów przedobjawowych nie odnotowano.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane na 100 PY u chorych z objawami to: ból głowy, gorączkę oraz zapalenie górnych dróg oddechowych.

### RYS SMA typu 1-3: chorzy wcześniej leczeni (JEWELFISH)

Dla mediany czasu leczenia 26,8 msc.:

- Zgony – nie odnotowano;
- Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 96% chorych, najczęstsze to: gorączka (ok. 24% chorych) i zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 21% chorych);

<sup>6</sup> W celu ujęcia różnych okresów obserwacji w badaniach klinicznych, zdarzenia niepożądane oceniano na podstawie czasu ekspozycji na lek wyrażonej jako liczba zdarzeń na 100 pacjentolat (PY) oraz w postaci odsetka chorych ze zdarzeniami

- Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do zakończenia leczenia wystąpiły u 1 (wcześniej przyjmującego NUS)/174 pacjentów;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem, raportowano u 22% pacjentów;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 20,2% chorych ogółem (najczęściej w podgrupie OA). Warto nadmienić, że w krótszym okresie 3,2 msc. zdarzenia te występowały u 8% pacjentów (najczęściej w podgrupie NUS);
- Wykluczenia z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano.

#### *Przeglądy systematyczne*

- Pascual-Morena 2023 – wyniki wskazały, że RYS stabilizuje i wpływa na poprawę sprawności motorycznych w populacji pacjentów z SMA typu 1 zgodnie z oceną CHOP-INTEND, a w SMA typu 2 i 3 z oceną MFM32, HFMSE i RULM;
- Qiao 2023 - w wynikach wykazano, że NUS i RYS były skuteczne w leczeniu chorych z SMA, a także, że w porównaniu z grupą kontrolną (placebo) ich profile bezpieczeństwa były podobne pod względem występujących zdarzeń niepożądanych. Zwrócono uwagę, na brak badań bezpośrednich RYS i NUS, oraz na konieczność prowadzenia kolejnych poprawnie zaprojektowanych badań RCT;
- Ribero 2022 – wyniki analizy MAIC w populacji SMA typu 1 wskazują na przewagę RYS vs NUS w odniesieniu do przeżycia i sprawności motorycznej oraz wystąpienia SAE. Ze względu na istotne różnice między badanymi populacjami nie było możliwe wyciągnięcie konkretnych wniosków dotyczących porównania RYS z OA w SMA typu 1, jak i RYS z NUS w SMA typu 2 i 3.

#### *Dodatkowe informacje*

ChPL produktu leczniczego Evrysdi (rysdyplam; RYS) do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zarówno w przypadku postaci niemowlęcej SMA (Typ 1) jak i SMA o późniejszym przebiegu (Typ 2 i 3) zalicza: biegunkę, wysypkę (obejmującą: zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, rumień, zapalenie mieszków włosowych, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową) oraz gorączkę (w tym bardzo wysoką).

#### *Ograniczenia*

Główne ograniczenia analizy to brak bezpośredniego porównania RYS z NUS i OA oraz, że część dowodów naukowych dostępna jest jedynie w postaci posterów konferencyjnych. Ponadto na niepewność wnioskowania wpływa fakt, że wyniki skuteczności w populacji pacjentów wcześniej leczonych są oparte jedynie o dwa badania RWE, które charakteryzowały się niewielką liczbą pacjentów oraz brakiem wyników dla zdefiniowanych w PICOS punktów końcowych (Belancic 2024 oraz Powell 2024).

Pozostałe wyniki badań oraz ograniczenia omówiono w AWA i AKL.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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



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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

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

Ocenę opłacalności w populacji z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 przeprowadzono z wykorzystaniem analizy kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym, a w populacji z przedobjawowym rozpoznaniem SMA analizę kosztów konsekwencji (ang. *cost-consequence analysis*; CCA) uwzględniając 6-letni horyzont czasowy. Przyjęto perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólną (NFZ i pacjent). W analizie ujęto koszty leków; przepisania i podania leków; diagnostyki, kwalifikacji, hospitalizacji, monitorowania i oceny skuteczności leczenia; fizjoterapii, rehabilitacji, świadczeń pielęgnacyjnych i żywienia; wyrobów medycznych; leczenia paliatywnego. Uwzględniono stopy dyskontowe 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów. Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla populacji pacjentów:

- z SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 stosowanie RYS zamiast NUS jest [redacted] niezależnie od uwzględnienia RSS czy przyjętej perspektywy, a oszacowany ICUR wynosi w populacji pacjentów z
  - SMA typu 1 w wariancie z RSS [redacted] a bez RSS [redacted];
  - SMA typu 2/3 w wariancie z RSS [redacted] a bez RSS [redacted]Wartość ceny zbytu netto, przy której różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero wynosi w populacji pacjentów z SMA typu 1: ok. [redacted] a w populacji SMA typu 2/3 ok. [redacted] niezależnie od uwzględnienia RSS czy przyjętej perspektywy);
- z bezobjawowym SMA całkowity koszt leczenia jednego pacjenta RYS wynosi [redacted] w wariancie z RSS oraz [redacted] bez RSS. W przypadku komparatorów koszt ten wynosi ok. [redacted].

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę:

- deterministyczną – największy wpływ na wyniki analizy podstawowej w wariancie z RSS oraz zmiana wnioskowania ma miejsce w przypadku populacji z SMA typu 1 dla wariantu, w którym przyjęto alternatywnie: [redacted], oraz populacji typu 2/3 w przypadku: [redacted].

- probabilistyczną (1 000 symulacji) – wyniki wskazują, iż prawdopodobieństwo, że RYS jest terapią kosztowo opłacalną [REDAKTOWANE]

#### *Obliczenia własne Agencji*

Agencja przeprowadziła obliczenia własne uwzględniając efektywne ceny leków Spinraza i Zolgensma. W CUA w wariancie z RSS ICUR w subpopulacji pacjentów z SMA typu 1 wyniósł [REDAKTOWANE] a w subpopulacji z SMA typu 2/3 [REDAKTOWANE]

W przypadku subpopulacji z bezobjawowym SMA w porównaniu do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy różnica pomiędzy kosztem stosowania RYS a NUS [REDAKTOWANE]

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy są przyjęte przez wnioskodawcę ceny komparatorów, na niepewność wnioskowania wpływa także szereg założeń [REDAKTOWANE]

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA. Wyniki dla analizy minimalizacji kosztów (w ocenie Agencji nie ma podstaw do jej przeprowadzenia – szczegóły w AWA) oraz analizy kosztów-efektywności dostępne są w Analizie Ekonomicznej Wnioskodawcy.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.).**

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

Zachodzą okoliczności wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, oszacowana cena zbytu netto przy której koszt stosowania RYS nie jest wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CUR), [REDAKTOWANE].

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika. Uwzględniono koszty leków i ich podania.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Evrysdi (rysdyplam; RYS) spowoduje [redacted] wydatków płatnika w wariantcie prawdopodobnym o:

- [redacted] z uwzględnieniem RSS odpowiednio w I i II roku refundacji;
- [redacted] bez uwzględnienia RSS odpowiednio w I i II roku refundacji.

Inkrementalne koszty refundacji leku Evrysdi wyniosą [redacted] [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wnioskodawca przedstawił także oszacowania dla [redacted] [redacted] Niemniej należy dodać, że sumaryczne koszty NFZ ponoszone w ramach całego PL B.102 w tym scenariuszu w wariantcie z RSS [redacted] [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej ma przyjęcie:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Obliczenia własne Agencji

[redacted]

### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca szacowanej liczebności populacji oraz przyjętych przez wnioskodawcę udziałów w rynku leków.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

### Uwagi do programu lekowego

Uwagi do programu lekowego zostały opisane w AWA.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie polegające na [Redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, zastosowanie powyższego rozwiązania pozwoli [Redacted]

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

#### Rekomendacje kliniczne

Włączono dwa dokumenty opublikowane po dacie pierwszej rejestracji ocenianej technologii, ogólnoeuropejskie European consensus 2020 (Kirshner 2020) oraz hiszpańskie (RET-AME consensus 2022).

W wytycznych wskazuje się, że w leczeniu SMA możliwe jest zastosowanie onasemnogen abeparwówek (RET-AME 2022), nusinersenu i rysdyplamu (RET-AME 2022; European consensus 2020). Ponadto wskazano, że optymalnie, okres między rozpoznaniem SMA a rozpoczęciem leczenia modyfikującego przebieg choroby, nie powinien przekraczać 14 dni, zwłaszcza w przypadku noworodków (European consensus 2020; silny konsensus (100%)).

#### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne odnoszące się do leczenia pacjentów z SMA w wieku poniżej 2 miesięcy, w tym trzy były pozytywne (PHARMAC 2023, PBAC 2023, ZIN 2023), i jedna pozytywna warunkowo (NICE 2021/2023).

W rekomendacjach pozytywnych wskazuje się korzyść kliniczną ocenianej technologii medycznej (poprawa funkcji motorycznych) oraz zalety związane z podaniem doustnym. Warunek dotyczył spełnienia kryteriów określonych w umowie (lek dostępny ze zniżką). Ponadto w rekomendacji NICE i PBAC 2021 podano że RYS może być stosowany zamiennie z NUS, NICE wskazał także OA jako opcję leczenia.

W pozostałych odnalezionych rekomendacjach odnoszono się do populacji pacjentów w wieku co najmniej 2 msc.: 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). Dokumenty omówiono w AWA i AKL.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Evrysdi jest finansowany w [REDACTED]

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.02.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2360.2023.16.JWI) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Evrysdi (rysydylam w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 49/2024 z dnia 3 czerwca 2024 roku w sprawie oceny leku Evrysdi (rysydylam) we wskazaniu „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2024 z dnia 3 czerwca 2024 roku w sprawie oceny leku Evrysdi (rysydylam) we wskazaniu „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”
2. Raport nr OT.423.1.11.2024 Wniosek o objęcie refundacją leku Evrysdi (rysydylam) we wskazaniu: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 23 maja 2024 r.