



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 49/2024 z dnia 3 czerwca 2024 roku
w sprawie oceny leku Evrysdi (rysdyplam) we wskazaniu „Leczenie
chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Evrysdi (rysdyplam) 0,75 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 1 butelka 80ml, kod GTIN: 07613326029896; w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, tak aby ograniczyć wydatki płatnika publicznego – capping.

Rada Przejrzystości zgłasza następującą uwagę do programu lekowego: decyzję o zmianie leku w programie powinien podejmować Zespół Koordynujący, a nie lekarz prowadzący.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 26.02.2024 r. (znak PLR.4500.2360.2023.16.JWI) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie stanowiska Rady Przejrzystości 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)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Evrysdi obejmuje zniesienie ograniczenia wiekowego (uwzględnia dodatkowo grupę najmłodszych pacjentów do 2 miesiąca życia) 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. Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie dotychczasowego wskazania.

Dowody naukowe

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) zaliczane jest do chorób nerwowo-mięśniowych. Najczęstszy typ SMA związany jest z niedoborem białka SMN (ang. 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.

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 stężenia funkcjonalnego białka SMN.

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).

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Evrysdi (rysdyplam, RYS) 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 kopi genu SMN2. Onasemnogen abeparwówek może

stanowią 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 dla produktu leczniczego Evrysdi (rysdyplam) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

W zakresie wytycznych klinicznych, powołano się na 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.

W wytycznych rysdyplam 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)

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.

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.

Problem ekonomiczny

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 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. Eksperti oszacowali, że u około 100-200 pacjentów zamiana leczenia w opinii lekarza wykaże korzyść terapeutyczną dla pacjenta.

Dane NFZ dotyczące liczebności pacjentów z rozpoznaniami 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.

Zarówno nusinersen, jak i terapia genowa onasemnogenem abeperwówek 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 (████████ PLN 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.



Przeprowadzone przez analityków Agencji obliczenia własne uwzględniające efektywne ceny przyjętych komparatorów (Spinraza, Zolgensma) wykazały, że wzrost wydatków płatnika publicznego będzie większy niż przedstawiony w analizie podstawowej wnioskodawcy i w wariancie z uwzględnieniem RSS wyniesie ok. ████████ PLN w 1. roku refundacji i ok. ████████ PLN w 2. roku refundacji.

Główne argumenty decyzji:

- *doustna droga podania optymalna dla wielu pacjentów;*
- *dotychczasowe niedojrzałe dane naukowe wskazujące na skuteczność terapii;*
- *koszt stosowania leku Evrysdi z uwzględnieniem RSS w krótkim horyzoncie czasowym jest niższy względem dostępnych komparatorów.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.11.2024 » Wniosek o objęcie refundacją leku Evrysdi (rysdyplam) we wskazaniu: „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)“«; data ukończenia: 23.05.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów/eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 zakreślone **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.