



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Evrysdi (rysdyplam)**
w ramach programu lekowego B.102.FM.

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

Analiza weryfikacyjna

DPL.423.1.3.2025

Data ukończenia: 03.10.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o., o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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. 2024 r., poz. 930 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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. 2024 r., poz. 930 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

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

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: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HFMSE	rozszerzona Skala Sprawności Motorycznej Hammersmith (ang. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MCID	minimalna różnica istotna klinicznie (ang. minimal clinically important difference)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MFM32	skala pomiaru funkcji motorycznych (ang. Motor Function Measure for Neuromuscular Disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba obserwacji lub zdarzeń
N	całkowita liczba chorych
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NUS	nusinersen
PLC	placebo
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
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 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RULM	zmieniony moduł oceny kończyny górnej (ang. Revised Upper Limb Module for SMA)
RWE	badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real-world evidence)
RYS	rysdyplam
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMA	rdzeniowy zanik mięśni (ang. Spinal Muscular Atrophy)
SMAIS	skala samodzielności w rdzeniowym zaniku mięśni (ang. Spinal Muscular Atrophy-Independent Scale)
SMN (białko)	białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. Survival of Motor Neuron protein)
SMN2	gen warunkujący przeżycie motoneuronów 2 (ang. Survival of Motor Neuron 2)
SSQ	kwestionariusz dotyczący przełykania Sydney (ang. Sydney Swallow Questionnaire)

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
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. 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.
ZG	zgiębnik gastrostomijny
ZN-Ż	zgiębnik nosowo-żołądkowy

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	16
4. Ocena analizy klinicznej	17
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	17
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	17
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.1.2. Ocena badań	25
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
5. Ocena analizy ekonomicznej	36
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	36
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	36
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	37
5.2.2. Wyniki analizy progowej	37
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	37
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	38
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	38
6. Ocena analizy wpływu na budżet	39
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	39
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	39
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	39
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	40
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	40
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	40
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	41
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	41

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	42
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	43
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	44
10.	Źródła	45

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.08.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1236.2025.14.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, Tabletki powlekane, 5 mg, 28 tabl., GTIN: 07613326078528
 - Wnioskowane wskazanie:
program lekowy B.102.FM. „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
-

Grupa limitowa:

- istniejąca grupa limitowa: 1254.0, Rysdyplam
-

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 problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen,
Niemcy

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

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Evrysdi (rysdyplam) w postaci tabletek powlekanych w ramach istniejącego programu lekowego B.102.FM. „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Treść wnioskowanego programu lekowego nie uległa zmianie względem obecnie obowiązującego programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Evrysdi (rysdyplam) w postaci tabletek powlekanych jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka obejmuje:



Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Evrysdi (rysdyplam) w postaci tabletek powlekanych.

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]
Bez RSS	5 mg, 28 tabl.,				
Z RSS	GTIN: 07613326078528				

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Rdzeniowy zanik mięśni i zespoły pokrewne (ICD-10: G12)

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

G12.1 Inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego; rdzeniowy zanik mięśni: postać dorosłych; postać dziecięca, typ II; dystalny; postać młodzieńcza, typ III (Kugelberga-Welander); postać łopatkowo-strzałkowa.

Źródło: <https://klasyfikacje.stat.gov.pl/lcd10> (dostęp 22.09.2025)

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest nerwowo-mięśniową, neurodegeneracyjną chorobą, należącą do grupy zaburzeń genetycznych, charakteryzujących się zwyrodnieniem komórek rogu przedniego rdzenia kręgowego i prowadzących do osłabienia i zaniku mięśni. Uznawana jest ona za chorobę rzadką.

Rdzeniowy zanik mięśni jest drugim najczęściej występującym schorzeniem autosomalno-recesywnym oraz stanowi jedną z najczęstszych uwarunkowanych genetycznie przyczyn zgonów wśród dzieci.

W około 95% przypadków przyczyną rdzeniowego zaniku mięśni jest mutacja genu SMN1, polegająca na homozygotycznej delecji w obrębie długiego ramienia chromosomu piątego regionu 1, prążka 3 (5q13). Choroba może być także spowodowana mutacją o charakterze substytucji lub małych delecji w innych genach, co zaburza ich prawidłową ekspresję. Mutacje te występują u pozostałych 5% chorych. W takich przypadkach chorobę tą klasyfikuje się jako non-5q-SMA.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 3 APD Wnioskodawcy.

Źródło: APD Wnioskodawcy

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów stosujących rysdyplam w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)” w 2023 roku wyniosła 305 pacjentów oraz w 2024 roku 371 pacjentów. Należy jednocześnie zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL Evrysdi, rysdyplam w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego można stosować w szerszej populacji niż wnioskowana.

Źródło: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (dostęp 22.09.2025)

Alternatywne technologie medyczne

Celem ocenianego wniosku refundacyjnego jest wprowadzenie do refundacji leku Evrysdi (rysdyplam, RYS), pod postacią doustnych tabletek powlekanych 5 mg – do stosowania u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w wieku ≥ 2 lat i o masie ciała ≥ 20 kg. Aktualnie w Polsce ten lek jest refundowany pod postacią proszku do sporządzania roztworu doustnego (ocena AWA nr: OT.423.1.11.2024). Dobową dawkę produktu leczniczego Evrysdi ustala się według wieku i masy ciała chorych i w przypadku chorych w wieku ≥ 2 lat o masie ciała ≥ 20 kg, zalecana dawka dobową wynosi 5 mg. W związku z powyższym wprowadzenie do refundacji RYS pod postacią tabletki, uzupełni aktualnie dostępne opcje leczenia.

W związku z powyższym, jako komparator w dołączonych do wniosku analizach farmakoekonomicznych, uwzględniono RYS pod postacią proszku do sporządzania roztworu doustnego.

W żadnej z odnalezionych wytycznych nie przedstawiono bezpośrednich zaleceń dla rysdyplamu w postaci tabletek, co może wynikać z faktu iż postać ta została zarejestrowana przez EMA stosunkowo niedawno tj. w czerwcu 2025 r. Lek ten (bez wskazywania drogi podania) został wymieniony jako jedna ze skutecznych metod terapii w rekomendacji *Schroth 2025*.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano następujące opinie:

- Prof. dr hab. Anna Agnieszka Kostera-Pruszczyk - Kierownik Kliniki Neurologii UCK WUM,
- Pani Dorota Raczek - Prezes Fundacji SMA.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ekspertka kliniczna wskazała, iż refundacja ocenianej technologii potencjalnie zmniejszy liczbę wizyt związanych z wydaniem leku Evrysdi, a szczególną korzyść uzyskają osoby aktywne życiowo/zawodowo poza domem dotychczas leczone lekiem w zawieszynie. Ponadto w opinii ekspertki „mniejsza niż obecnie częstość wizyt z jednej strony może być bardziej korzystna dla pacjenta i leczącego świadczeniodawcy, z drugiej strony istnieje potencjalne niewielkie zagrożenie sytuacją losową (zagubienie, zniszczenie wydanej porcji leku i konieczność wydania leku na czas do kolejnego planowanego punktu kontrolnego)”.

W opinii Prezes Fundacji SMA, pani Doroty Raczek, kluczowe korzyści związane ze stosowaniem ocenianej technologii obejmują większą wygodę stosowania dzięki prostemu podaniu (połknięcie lub rozpuszczenie w wodzie) bez konieczności precyzyjnego odmierzania dawki strzykawką, co ułatwia codzienne stosowanie, szczególnie dla starszych dzieci i dorosłych. Przechowywanie w temperaturze pokojowej eliminuje potrzebę ciągłego chłodniczego, co upraszcza logistykę dostaw, obniża koszty transportu i zwiększa dostępność leku.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W związku opisanym powyżej przedmiotem ocenianego wniosku refundacyjnego, głównym badaniem uwzględnionym w AKL wnioskodawcy jest randomizowane badanie kliniczne *BP42066*, dotyczące oceny biorównoważności RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego oraz tabletek powlekanych. Zostało ono przeprowadzone na zdrowych dorosłych ochotnikach.

Dodatkowo w AKL przedstawiono również wyniki badań eksperymentalnych i praktycznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo RYS w terapii SMA, jednak przedstawione tam informacje mają charakter uzupełniający i nie stanowią przedmiotu oceny niniejszego wniosku refundacyjnego. Należy zwrócić uwagę, iż większość z nich została wcześniej oceniona przez Agencję w trakcie prac nad AWA nr: OT.423.1.11.2024, natomiast wyniki nowych badań RWD (opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby poprzedniej oceny), są zgodne z wynikami badań wcześniejszych. Dodatkowo w tych badaniach był stosowany RYS pod postacią proszku do sporządzania roztworu doustnego.

Badanie BP42066

Z 1 części badania *BP42066*, w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla kohort A i B, w których przeprowadzono porównania właściwości farmakokinetycznych w zależności od postaci RYS, tj. proszku

do sporządzania roztworu doustnego oraz 2 tabletek powlekanych, podawanych w całości oraz rozpuszczonych w wodzie [tabletki F21 (kohorta A) oraz tabletki F22 (kohorta B)].

W przypadku proszku do sporządzania roztworu, tabletek połykanych w całości oraz rozpuszczanych w wodzie:

- AUC_{0-∞} zawierało się w zakresie od 873 do 1 060 ng.h/ml;
- C_{max} wynosiło od 22,9 do 30,4 ng.h/ml;
- mediana T_{max} zawierała się w zakresie od 2,50 do 5,53 godzin.

Na podstawie wyników parametrów farmakokinetycznych ocenianych w 1 części badania, biorównoważność można prawdopodobnie stwierdzić dla obu tabletek (F21 i F22). Oceniane parametry farmakokinetyczne były odrobine mniej zmienne dla postaci tabletki F21. Na podstawie wyników z 1 części badania, do oceny biorównoważności przeprowadzonej w ramach 2 części badania, została zakwalifikowana tabletki F21.

W części 2 badania oceniono biorównoważność i wpływ pokarmu na tabletkę w postaci F21, za pomocą randomizowanego badania *crossover*.

Schemat stosowania rysdyplamu w ramach 4-okresowej części 2. badania w kohortach 1 i 2 obejmował:

- okres 1: podanie RYS w postaci roztworu doustnego na czczo;
- okres 2. podanie RYS w postaci tabletek w całości (grupa 1) lub rozpuszczonych (grupa 2) na czczo;
- okres 3. podanie RYS w postaci tabletek w całości (grupa 1) lub rozpuszczonych (grupa 2) z pokarmem;
- okres 4. podanie RYS w postaci roztworu doustnego z pokarmem.

W ramach 2 części badania wykazano biorównoważność rysdyplamu w postaci tabletki F21 (w całości i rozpuszczonej) oraz proszku do sporządzania roztworu, zarówno na czczo, jak i z posiłkiem w przypadku większości porównań. Wyjątek stanowiło podanie tabletki rozpuszczonej z posiłkiem – uzyskane przedziały ufności nie spełniły kryteriów biorównoważności.

Na podstawie wyników badania BP42066, EMA wydała stanowisko w którym wskazano, iż RYS podawany w postaci tabletek w całości bądź w postaci tabletek rozpuszczonych w wodzie zapewnia ekspozycję równoważną z proszkiem do sporządzania roztworu doustnego. Parametry farmakokinetyczne były podobne przy podawaniu RYS na czczo oraz z posiłkiem w przypadku obu postaci leku. W związku z tym można wnioskować o biorównoważności obu postaci ocenianej interwencji.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie BP42066

Część 1

W ramach badania nie raportowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa (ang. safety signals) terapii RYS. W badaniu nie raportowano również klinicznie istotnych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. U wszystkich pacjentów (kohorty A-E, N = 82) wystąpiło 17 zdarzeń niepożądanych. Wszystkie miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i wszystkie ustąpiły.

W badaniu nie raportowano wystąpienia zgonów i występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem wystąpiły u 3 uczestników i doprowadziły do rezygnacji z udziału w badaniu w przypadku 1 uczestnika.

Część 2

W 2 części badania BP42066 nie raportowano wystąpienia śmierci oraz poważnych zdarzeń niepożądanych. W badaniu wystąpiło 18 zdarzeń niepożądanych u 12 pacjentów:

- w grupie 1 raportowano 9 zdarzeń niepożądanych u 6 pacjentów;
- w grupie 2 raportowano 9 zdarzeń niepożądanych u 6 pacjentów.

3 zdarzenia niepożądane uznano za powiązane z leczeniem – u 1 uczestnika wystąpiło podwyższenie ciśnienia krwi po podaniu roztworu doustnego RYS (po posiłku) oraz nadciśnienie po podaniu tabletki RYS rozpuszczonej w wodzie (po posiłku), u 1 uczestnika wystąpił ból głowy po podaniu tabletki RYS rozpuszczonej w wodzie (na czczo).

3 zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania badania, żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem - 2 uczestników uzyskało pozytywny wynik testu na obecność SARS-CoV-2, u 1 podejrzanego COVID-19.

Wszystkie zdarzenia niepożądane miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i wszystkie ustąpiły (z wyjątkiem 1 uczestnika z podejrzeniem COVID-19 jest, którego ocena zdarzenia niepożądanego jest nieznana).

Analiza ekonomiczna

W ramach analizy ekonomicznej wykonano analizę minimalizacji kosztów. Porównywano koszty stosowania rysdyplamu w postaci tabletek powlekanych oraz rysdyplamu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RYS w postaci tabletek powlekanych w miejsce RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego jest tańsze o 74 838,15 zł w wariancie bez RSS oraz o [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS. Oszacowane oszczędności wynikają z mniejszej częstotliwości wizyt ambulatoryjnych w celu wydania leku w ramieniu interwencji w porównaniu z komparatorem.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w analizowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Evrysdi (rysdyplam), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [REDAKTOWANE] w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS ([REDAKTOWANE]).

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla 2-letniego horyzontu czasowego.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych rysdyplamu w postaci tabletek powlekanych będzie wiązało się ze spadkiem wydatków płatnika publicznego zarówno w wariancie z uwzględnieniem RSS (oszacowane w wariancie podstawowym oszczędności wyniosły w 1. roku [REDAKTOWANE], a w 2. roku [REDAKTOWANE]) jak i w wariancie bez uwzględnienia RSS (oszacowane w wariancie podstawowym oszczędności wyniosły w 1. roku 10 304 620,03 zł, a w 2. roku 15 594 570,73 zł).

Biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego B.102.FM. oraz zapisy ChPL Evrysdi, należy uznać, że w analizie podstawowej wnioskodawcy wielkość populacji docelowej oszacowano w sposób prawidłowy ([REDAKTOWANE]).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program lekowy B.102.FM nie uległ zmianie względem obecnie obowiązującego programu lekowego.

W ankietowanej eksperckiej klinicznej zaproponowano m.in. uwzględnienie w zapisach programu lekowego możliwości oceny pacjentów przy użyciu skali RULM.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania Agencji nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych zgodnych z przedmiotem oceny.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Evrysdi, Risdiplamum, Tabletki powlekane, 5 mg, 28 tabl., GTIN: 07613326078528
Kod ATC	M09AX10 - Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego
Droga podania	doustna
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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni z wykorzystaniem substancji czynnej rysdyplam Kryteria kwalifikacji - pacjenci wcześniej nie leczeni w ramach niniejszego programu lekowego: - z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub - z bialleliczną mutacją genu SMN1 i posiadający od jednej do czterech kopii genu SMN2; - pacjenci uprzednio leczeni nusinersenem w ramach niniejszego programu lekowego: - u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem, lub - których stan neurologiczny w czasie terapii nusinersenem uległ pogorszeniu według kryteriów wyłączenia z terapii nusinersenem - punkt 2.3.4 programu lekowego B.102.FM; lub - u których występują wielokrotne (dwa lub więcej) objawy niepożądane nakłucia lędźwiowego wymagające interwencji medycznej; - 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; - do leczenia rysdyplamem kwalifikują się pacjenci, którzy nie byli leczeni z wykorzystaniem substancji czynnej onasemnogen abeparwówek w ramach niniejszego programu lekowego; Kryterium 4 musi być spełnione w każdym przypadku. W przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie onasemnogenem abeparwówekiem, nusinersenem lub branaplamem 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. Do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii: - pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały kryteria pozostania w programie. - 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. Zespół Koordynujący ds. Leczenia Rdzeniowego Zaniku Mięśni wskaże właściwą punktację wyjściową dla pacjenta w oparciu o wnioski o kontynuację terapii po przerwie w leczeniu zawierający: - opis dotychczasowych wyników leczenia, w tym daty włączenia i zakończenia terapii oraz daty ocen funkcjonalnych i ocen w odpowiednich skalach, - opis okoliczności, które mogłyby się przyczynić do ewentualnego pogorszenia stanu pacjenta.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu*	EMA: 02.06.2025 r. (tabletki powlekane)
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.
Dawkowanie na podstawie ChPL	Zalecana dobową dawką produktu leczniczego Evrysdi tabletki powlekane u pacjentów w wieku ≥ 2 lat o masie ciała ≥ 20 kg wynosi 5 mg.
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

* produkt leczniczy Evrysdi został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie UE 26.03.2021 r. (dotyczy proszku do sporządzania roztworu doustnego).

Źródło: ChPL Evrysdi, Program lekowy B.102. FM.

3.2. 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 dnia 10.09.2025. Wyszukiwanie ograniczono do najnowszych wytycznych opublikowanych po pierwszej dacie rejestracji leku Evrysdi (rejestracja EMA: marzec 2021 r.).

W żadnej z odnalezionych wytycznych nie przedstawiono bezpośrednich zaleceń dla rysdyplamu w postaci tabletek, co może wynikać z faktu iż postać ta została zarejestrowana przez EMA stosunkowo niedawno tj. w czerwcu 2025 r. Lek ten (bez wskazywania drogi podania) został wymieniony jako jedna ze skutecznych metod terapii w rekomendacji *Schroth 2025*. We wszystkich odnalezionych rekomendacjach zwrócono uwagę, iż wczesne rozpoczęcie leczenia modyfikującego przebieg choroby – najlepiej na etapie przedobjawowym – wiąże się z lepszymi wynikami klinicznymi w porównaniu z późniejszym wdrożeniem terapii. W przypadku nowo rozpoznanych chorych, w tym zidentyfikowanych w ramach badań przesiewowych noworodków, kluczowe jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia. Okres pomiędzy rozpoznaniem a wdrożeniem terapii modyfikującej przebieg choroby powinien być możliwie najkrótszy.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Schroth 2025 (Europa)	Rekomendacje dotyczące najlepszego leczenia dystrofii mięśniowych. Jako obecnie dostępne terapie wskazywane są: nusinersen, onasemnogen abeparrowek oraz rysdyplam, przy czym rysdyplam oraz nusinersen to modyfikatory splicingu mRNA, charakteryzujące się odmiennymi drogami podania (odpowiednio postać doustna oraz dooponowa). Badania kliniczne dotyczące ww. terapii wykazały uzyskanie poprawy w zakresie funkcji motorycznych, przeżycia bez powikłań oraz zmniejszonego zapotrzebowania na wentylację mechaniczną w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby. Wczesne leczenie wiąże się z najlepszymi wynikami leczenia, a terapię należy rozpocząć natychmiast po rozpoznaniu. Żadna z dostępnych terapii nie prowadzi do wyleczenia [poziom zgodności nie został określony]; • Zalecenie 1: Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu, modyfikacji, dodaniu lub zakończeniu terapii należy zawsze uwzględnić perspektywę chorego i jego rodziny oraz profil bezpieczeństwa leczenia, w tym ryzyko działań niepożądanych [silny konsensus, 89%]; • Zalecenie 2: W przypadku nowo rozpoznanych chorych na SMA – zarówno objawowych, jak i przedobjawowych – podstawowe znaczenie dla wyboru leczenia mają wiek chorego oraz liczba kopii genu SMN2 [bardzo silny konsensus, 100%]; • Zalecenie 3: U chorych z wcześniej rozpoznany SMA decyzja o rozpoczęciu, zmianie lub intensyfikacji leczenia powinna opierać się przede wszystkim na bieżącej ocenie stanu klinicznego pacjenta. W ocenie tej należy uwzględnić m.in. obecność chorób współistniejących, nieprawidłowości w budowie kręgosłupa oraz ewentualne pogorszenie sprawności pomimo stosowanej terapii [bardzo silny konsensus, 100%]; • Zalecenie 4: - zmiana leczenia lub modyfikacja planu terapeutycznego, powinna być poprzedzona okresem obserwacji trwającym co najmniej 6-12 miesięcy (o ile nie występuje pilna konieczność zmiany leczenia). W czasie obserwacji monitoruje się skuteczność i tolerancję stosowanej terapii [silny konsensus, 89%]; - do pilnych sytuacji uzasadniających zmianę leczenia przed upływem zalecanego okresu obserwacji [bardzo silny konsensus, 100%] należą: - o ciężkie działania niepożądane lub brak tolerancji leczenia, które są nieakceptowalne z punktu widzenia chorego lub zespołu medycznego; - o nietolerancja wynikająca z drogi podania leku; - o znaczące pogorszenie stanu klinicznego w opinii podmiotu medycznego lub chorego/opiekuna; - o utrata osiągniętych kamieni milowych rozwoju motorycznego (dotyczy niemowląt i małych dzieci); • Zalecenie 5: W procesie podejmowania decyzji terapeutycznych u młodzieży i dorosłych chorych na SMA należy uwzględnić szereg czynników klinicznych i osobistych. Za szczególnie istotne czynniki uznano: - o brak tolerancji na leczenie - o jakość życia; - o stosunek korzyści do obciążeń związanych z terapią; - o działania niepożądane; - o utrata sprawności; - o aspekty związane z płodnością i planowaniem rodziny (zarówno u mężczyzn, jak i kobiet); - o ciąża; - o postęp choroby pomimo leczenia; - o perspektywę chorego (np. zmęczenie chorobą, wypalenie). • Zalecenie 6: Zapewnienie skoordynowanej opieki oraz dostępu do zespołów interdyscyplinarnych i multidyscyplinarnych ma kluczowe znaczenie dla skutecznej realizacji terapii zwiększającej ekspresję białka SMN u chorych na SMA. Taki model opieki sprzyja nie tylko poprawie efektów zdrowotnych, lecz również wpływa korzystnie na doświadczenie chorych i opiekunów, a także ułatwia pracę personelu medycznego [poziom zgodności nie został określony]. <i>Poziom dowodów, siła rekomendacji;</i> Konsensus ekspertów: zgodność ≥ 90%: bardzo silny konsensus, zgodność 80-89%: silny konsensus;
Kirschner 2024/2020 (Europa)	Konsensus europejskich ekspertów dotyczący terapii genowych stosowanych w leczeniu dystrofii mięśniowych. • Stanowisko nr 1: Zdefiniowanie populacji chorych mogących uzyskać największe efekty z leczenia genowego nie może się opierać 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, [silny konsensus, 100%]; • 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%]; • Stanowisko nr 3: Stosunek korzyści do ryzyka terapii genowej z użyciem leku Zolgensma nie został dotychczas jednoznacznie określony u chorych w starszym wieku i/lub z większą masą ciała. Skuteczność terapii została dobrze udokumentowana w przypadku młodszych dzieci, we wcześniejszym stadium choroby. W przypadku chorych starszych i/lub o większej masie ciała dostępne są jedynie ograniczone dane. W przypadku tej grupy pacjentów szczególnie ważne jest, aby lekarze omówili z rodzinami fakt, że stosunek ryzyka do korzyści jest nadal nieznany [konsensus: 95%]; • Stanowisko nr 4: W przypadku pacjentów, u których objawy występują od urodzenia, lub którzy są leczeni po długim okresie choroby lub u których choroba ma już ciężki przebieg, należy wyraźnie poinformować rodziców, że pomimo zastosowania terapii genowej istnieje wysokie ryzyko życia z bardzo poważną niepełnosprawnością. W takich okolicznościach należy rozważyć opiekę paliatywną jako alternatywną opcję leczenia. [silny konsensus, 100%];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Stanowisko nr 5: Ponieważ ryzyko związane z terapią genową wzrasta wraz z podawaną dawką, a dawka jest proporcjonalna do masy ciała i wieku, pacjenci o większej masie ciała i w starszym wieku powinni być leczeni z dużą ostrożnością, ponieważ dane dotyczące tych pacjentów są bardzo skąpe. Należy rozważyć jako wartościową alternatywę i omówić z rodzicami leczenie innymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby lub przyszłe dokanałowe podawanie preparatu onasemnogene abeparvovec, jeśli wykaże on akceptowalny stosunek skuteczności do bezpieczeństwa [silny konsensus, 100%]; - Stanowisko nr 6: Ze względu na brak jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających przewagę jednoczesnego stosowania dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (np. terapii genowej z NUS lub RYS) nad leczeniem jednym preparatem, obecnie nie rekomenduje się terapii skojarzonej. Rozstrzygnięcie tej kwestii wymagałoby przeprowadzenia kontrolowanego badania klinicznego z bezpośrednim porównaniem skuteczności terapii monolekowej względem leczenia skojarzonego [konsensus 95%]. - Stanowisko nr 7: Ośrodki prowadzące terapię genową w leczeniu SMA powinny posiadać doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu SMA zgodnie z międzynarodowymi standardami postępowania. Powinny one również dysponować możliwościami i zasobami niezbędnymi do radzenia sobie z potencjalnymi skutkami ubocznymi terapii genowej. Personel powinien być przeszkolony i posiadać doświadczenie w stosowaniu standardowych i zatwierdzonych metod pomiaru wyników leczenia SMA w celu dokumentowania efektów terapii. Dodatkowym kryterium wyboru może być uznanie placówki za europejskie centrum referencyjne lub krajowa akredytacja jako centrum specjalistyczne w zakresie chorób nerwowo-mięśniowych. [silny konsensus, 100%]; - Stanowisko nr 8: Dostępne dane jednoznacznie wskazują, że wczesne rozpoczęcie leczenia modyfikującego przebieg choroby – najlepiej na etapie przedobjawowym – wiąże się z istotnie lepszymi wynikami klinicznymi w porównaniu z późniejszym wdrożeniem terapii. W przypadku nowo rozpoznanych chorych, w tym zidentyfikowanych w ramach badań przesiewowych noworodków, kluczowe jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia. Okres pomiędzy rozpoznaniem a wdrożeniem terapii modyfikującej przebieg choroby powinien być możliwie najkrótszy. Chorzy z rozpoznaniem SMA typu 1 i/lub posiadający 2 kopie genu SMN2 powinni być traktowani jako przypadki wymagające pilnej interwencji medycznej [silny konsensus, 100%]; - Stanowisko nr 9: Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania onasemnogene abeparvovec powinny być systematycznie gromadzone dla wszystkich leczonych pacjentów. Ośrodki leczenia powinny dysponować odpowiednimi zasobami, aby móc prowadzić długoterminowe monitorowanie leczonych pacjentów przy użyciu standardowych mierników wyników. W miarę możliwości do gromadzenia danych należy wykorzystywać rejestry dotyczące konkretnych chorób, aby umożliwić porównanie różnych schematów leczenia. Analiza danych powinna być przeprowadzana przede wszystkim przez instytucje i sieci akademickie. [silny konsensus, 100%]; - Stanowisko nr 10: Z uwagi na ograniczoną liczbę dostępnych danych oraz obecność skutecznych terapii alternatywnych, dożylne leczenie genowe onasemnogenem abeparvovekiem u chorych starszych i/lub z większą masą ciała powinno być prowadzone wyłącznie zgodnie z rygorystycznym protokołem, z bieżącą oceną bezpieczeństwa i skuteczności. Zastosowanie tej terapii u chorych o masie ciała przekraczającej 21 kg nie jest obecnie zalecane [silny konsensus, 100%]; - Stanowisko nr 11: Ponieważ stosowanie onasemnogene abeparvovec dostarczy w najbliższych latach dodatkowe dowody, przemysł farmaceutyczny, organy regulacyjne, przedstawiciele pacjentów i sieci akademickie powinny współpracować, aby zapewnić publiczną dostępność wszelkich nowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w sposób bezstronny i terminowy. Ta rosnąca baza dowodów jest niezbędna do lepszej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla przyszłych pacjentów i nie powinna być ograniczana przez konkretne interesy komercyjne lub akademickie. [silny konsensus, 100%]. - Stanowisko nr 12: SMA powinno być uwzględnione w programach badań przesiewowych noworodków w krajach, w których dostępna jest przynajmniej jedna terapia modyfikująca przebieg choroby. Chorzy zidentyfikowani w ramach badań przesiewowych powinni zostać jak najszybciej ocenieni przez neurologa dziecięcego doświadczonego w chorobach nerwowo-mięśniowych. Tacy chorzy wymagają dokładnej oceny klinicznej oraz oznaczenia dodatkowych biomarkerów (np. liczby kopii genu SMN2). W przypadku wykrycia objawów lub niskiej liczby kopii SMN2 (≤ 3), leczenie modyfikujące przebieg choroby powinno zostać rozpoczęte bez żadnej zwłoki [konsensus, 95% – dane są niepełne, ale wystarczająco przekonujące]. <i>Poziom dowodów, siła rekomendacji:</i> Konsensus ekspertów: zgodność $\geq 95\%$: silny konsensus; zgodność 75%-95%: konsensus; zgodność 50%-75%: konsensus większości; zgodność $< 50\%$: brak konsensusu.
RET-AME 2022 (Hiszpania)	Konsensus ekspertów w sprawie zaleceń dotyczących leczenia rdzeniowego zaniku mięśni w Hiszpanii. W dokumencie nie przedstawiono zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego, natomiast zawiera zalecenia ogólne dotyczące terapii 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; - Cele leczenia ustalone dla każdego chorego powinny uwzględniać co najmniej następujące zmienne: - 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 życia chorego. U chorych pediatrycznych klasyfikacja, dla której

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	uzyskano największą zgodność [77,8%], obejmuje 4 fazy: przedobjawową, pojawienia się objawów, przewlekłą oraz schyłkową; ○ obecność skoliozy, przebyta operacja skoliozy lub złamania; • Dla każdego chorego należy wyznaczyć kilka celów obejmujących różne obszary terapeutyczne (motoryka, objawy oddechowe i opuszkowe (ang. <i>bulbar function</i>), jakość życia); • Skuteczność leczenia powinna być oceniana w oparciu o następujące zmienne (wymienione w kolejności wg siły konsensusu): ○ 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 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%]; • Stabilizacja niektórych obszarów (motoryki, objawów oddechowych lub opuszkowych) może być uznana za cel leczenia, o ile osiągnięto poprawę w innych obszarach.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Rysdyplam w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego	TAK	Jako uzasadnienie wskazano treść wnioskowanego PL. „Celem niniejszego wniosku jest wykazanie biorównoważności oraz potwierdzenie biodostępności produktu leczniczego Evrysdi w postaci tabletek powlekanych względem produktu leczniczego Evrysdi w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego. W związku z tym komparatorem dla wnioskowanej interwencji w zdefiniowanej populacji docelowej jest stanowiący aktualną praktykę kliniczną i będący refundowaną obecnie w Polsce opcją terapeutyczną rysdyplam w postaci proszku do przygotowania roztworu doustnego”.	Wybór zasadny.

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

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy na SMA 5q z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z jedną do czterech kopii SMN2, wieku ≥ 2 lat i masie ciała ≥ 20 kg	Niezgodna z kryteriami włączenia, m.in. dystrofia mięśniowa inna niż związana z SMA Populacja pediatryczna < 2 lat i/lub masie ciała < 20 kg Badania na zwierzętach Badania in vitro	Brak uwag. Ograniczenie populacji do pacjentów w wieku ≥ 2 lat i masie ciała ≥ 20 kg wynika z zapisów ChPL – tabletka 5 mg jest zarejestrowana dla tej grupy chorych.
Interwencja	Rysdyplam – tabletka powlekana 5 mg	Niezgodna z kryteriami włączenia	Brak uwag
Komparatory	Rysdyplam – proszek do sporządzania roztworu doustnego, 5 mg.	Niezgodna z kryteriami włączenia	Brak uwag
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: - ocena biorównoważności 2 postaci rysdyplamu; - czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od wentylacji; - ocena funkcji motorycznych; - ocena zdolności samodzielnego jedzenia; - ocena zdolności oddechowej; - jakość życia; - hospitalizacje; - profil bezpieczeństwa.	Niezgodna z kryteriami włączenia	Brak uwag
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena biorównoważności, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa rysdyplamu) Badania eksperymentalne, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej oraz badania obserwacyjne, w których udział brało co najmniej 20 chorych z populacji docelowej.	Przeglądy niesystematyczne. Opracowania pogładowe. Opisy przypadków.	Brak uwag
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne	Komentarze i listy edytorskie.	Brak uwag

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne *BP42066*, dotyczące oceny biorównoważności RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego oraz tabletek powlekanych;
- 2 badania eksperymentalne: *SUNFISH* i *JEWELFISH*, których celem była ocena skuteczności klinicznej RYS;
- 8 badań RWD: *Sitas 2024*, *Ashrafi 2024*, *Bekircan-Kurt 2025*, *Brakemeier 2024*, *Hahn 2022*, *Kwon 2022*, *Cornell 2024*, *Albamonte 2025*; oceniających skuteczność i bezpieczeństwo RYS stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki.

Należy zwrócić uwagę, iż celem niniejszego wniosku refundacyjnego jest wprowadzenie do refundacji RYS w postaci tabletek powlekanych, w związku z czym podstawowym badaniem jest *BP42066*. Wyniki pozostałych publikacji zostały przedstawione uzupełniająco, przy czym badania eksperymentalne (*SUNFISH* i *JEWELFISH*) oraz RWD (*Sitas 2024*, *Hahn 2022*, *Kwon 2022*, *Cornell 2024*), zostały wcześniej uwzględnione w ramach AWA nr: OT.423.1.11.2024. Pozostałe badania RWD (*Ashrafi 2024*, *Bekircan-Kurt 2025*, *Brakemeier 2024*, *Albamonte 2025*), zostały opublikowane po dacie wyszukiwania z powyższej AWA.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Ocena biorównoważności RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego oraz tabletek powlekanych				
badanie BP42066 Kletzl 2023 Kletzl 2024 CT_NCT04718181 Źródło finansowania: F. Hoffmann-La Roche AG	Badanie randomizowane, otwarte, wielookresowe, z zastosowaniem schematu krzyżowego (ang. crossover), fazy I <u>Liczba ośrodków:</u> - 4 ośrodki w Stanach Zjednoczonych; <u>liczba ramion:</u> - 5 ramion w 1 części badania (A-E), N = 82; - 2 ramiona w 2 części badania, N = 49; Okres obserwacji: - 1 część badania: 61 dni (kohorty A i B); - 2 część badania: 46 dni;	<u>1 część badania:</u> - RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu; - RYS w postaci tabletek powlekanych F21; - RYS w postaci tabletek powlekanych F22; <u>2 część badania:</u> - RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu; - RYS w postaci tabletek powlekanych F21 (połknięta lub rozpuszczona);	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli zdrowi ochotnicy w wieku 18-55 r.ż.; - wskaźnik masy ciała (BMI) w zakresie od 18,0 do 32,0 kg/m ² ; - abstynencja seksualna lub stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji w przypadku mężczyzn, których partnerki są kobietami w wieku rozrodczym lub są w ciąży (zarówno uczestnik, jak i jego partnerka niebędąca w ciąży) w czasie leczenia oraz przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki RYS, a w przypadku partnerek w ciąży – przez cały okres leczenia oraz przez 28 dni po ostatniej dawce RYS; - nieoddawanie nasienia w czasie leczenia oraz przez 4 miesiące po ostatniej dawce RYS; - gotowość i zdolność do realizacji wszystkich aspektów badania - do udziału w badaniu mogą kwalifikować się kobiety niemogące mieć dzieci; <u>Liczebność populacji</u> 1 część badania: - kohorta A: n = 12; - kohorta B: n = 13; 2 część badania: - grupa 1: n = 25; - grupa 2: n = 24;	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> ocena biorównoważności na podstawie: - AUC _{0-∞} – pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (czasu zero do nieskończoności); - AUC _{0-tlast} – pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (czasu zero do czasu ostatniego pomiaru stężenia); - C _{max} – maksymalne stężenie w osoczu; - T _{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - profil bezpieczeństwa
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RYS				
SUNFISH Mercuri 2018_poster, Mercuri 2020_poster, Day 2020_poster, Day 2021_poster, NCT02908685; <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche	<u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepiene, z grupą kontrolną placebo, wieloośrodkowe, fazy 2/3 Badanie stratyfikowano względem wieku pacjentów. Badanie podzielono na 2 części [^] : • Część 1 – etap oceny dawki – ocena bezp., tolerancji • Część 2 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryśdyplamu Do analizy wykorzystano dane z drugiej części badania. <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Komparator:</u>	RYS – doustnie lub przez zgłębnik (zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny) • 5 mg w przypadku chorych o masie ciała ≥ 20 kg; • 0,25 mg w przypadku chorych o masie ciała < 20 kg	<u>Kryteria włączenia:</u> • 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. <u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u> • 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;	<u>Skuteczność</u> Pierwszorzędowy punkt końcowy: • ocena w skali MFM32; • ocena w skali RULM; • ocena w skali HFMSE; • ocena w skali SMAIS. • Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	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 przeciwskurczowe i antycholinergiczne, leki rozszerzające oskrzela i przeciwastmatyczne, sterydy oraz antybiotyki. <u>Okres obserwacji</u> - 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 Mediana (zakres): 540 (287–677) dni <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.		- 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; - 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. <u>Liczba pacjentów:</u> Chorzy leczeni RYS w części 2 – n=120 Chorzy stosujący PLC (BSC) w części 2 – n=60 <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%)	

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
JEWELFISH Chiriboga 2020_poster, Chiriboga 2021_prez, NCT03032172; <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann–La Roche	Typ badania: jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, fazy 2 Hipoteza: b/d Leczenie wspomagające: brak danych Okres obserwacji – ekspozycja na RYS (mediana(zakres)): 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	RYS – doustnie 1 raz dziennie	Wybrane kryteria włączenia: - 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: - 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; Wybrane kryteria wykluczenia: - 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 tiorydazydem; - obecność chorób systemowych uznanych za klinicznie istotne przez badacza; - choroba oftalmologiczna w wywiadzie w czasie ostatnich 12 mies.;	Profil bezpieczeństwa: częstość występowania: - zgonów; - zdarzeń niepożądanych; - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; - ciężkich zdarzeń niepożądanych; - ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			• 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. <u>Przyczyna włączenia do badania JEWELFISH wśród chorych leczonych uprzednio NUS, n (%), N=76:</u> 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) <u>Liczba pacjentów:</u> W badaniu udział wzięło łącznie 174 pacjentów. • n=13 w grupie chorych stosujących uprzednio RG7800; • n=76 w grupie chorych stosujących uprzednio NUS; • n=70 w grupie chorych stosujących uprzednio OLE; • n=14 w grupie chorych stosujących uprzednio AVXS-101. <u>Utrata pacjentów z badania:</u> n=9/174 (5,2%)	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 12.4.1 AKL wnioskodawcy oraz w AWA nr: OT.423.1.11.2024. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 12.4.2 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:

- MFM (ang. *Motor Function Measure* – skala pomiaru funkcji motorycznych),
- HFMSE (ang. *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale* – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith);
- RULM (ang. *The Revised Upper Limb Module* – test modułu kończyny górnej);
- 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 7. Opisy skal

Nazwa skali	Cel skali	Liczba podpunktów skali, max. wynik, czas	Oceniane funkcje motoryczne (przykłady)	Populacja docelowa
HFMSE (rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith)	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, klęk, przejście z klęku do stania, skakanie, kucanie, wchodzenie/schodzenie po schodach	Dzieci w wieku ≥ 24 mies., SMA typ 2 i 3
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

Nazwa skali	Cel skali	Liczba podpunktów skali, max. wynik, czas	Oceniane funkcje motoryczne (przykłady)	Populacja docelowa
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 zadania, 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 odpowiedzieć 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)

4.1.1.2. Ocena badań

Przedstawiona poniżej ocena badań została zweryfikowana i potwierdzona w trakcie prac nad niniejszą AWA.

- Badanie BP42066 - ocena biorównoważności RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego oraz tabletek powlekanych.

Włączone do analizy badanie RCT *BP42066* zostało ocenione przez wnioskodawcę za pomocą narzędzia RoB 2.0, jako niosące umiarkowane ryzyko dla wystąpienia; błędu systematycznego związanego ze stronicznym raportowaniem wyników, błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji i błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji. Niskie ryzyko występowało dla następujących domen: błąd systematyczny wynikający z efektu okresowości i przeniesienia, błąd systematyczny związany z brakiem wyników i błąd systematyczny związany z pomiarem wyników.

Ogólna ocena badania BP42066 w skali RoB 2.0: wysokie ryzyko.

Skala Jadad: 2/5 (brak opisu randomizacji, brak zaślepienia).

Ocena została zweryfikowana i potwierdzona w trakcie prac nad niniejszą AWA.

- Badanie eksperymentalne *SUNFISH* – ocena skuteczności i bezpieczeństwa RYS

Włączone do analizy badanie RCT *SUNFISH* zostało 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 badaniu *SUNFISH* oceniono jako niskie.

- Badania RWD

Badanie *Sitas 2024* zostało ocenione na 5/8 punktów w skali NICE ze względu na: brak informacji, że chorzy zostali włączani kolejno i badanie jednoośrodkowe.

Badanie *Ashrafi 2024* (prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe), zostało ocenione na 8/9 pkt. w skali NOS (dobór próby: 4/4, porównywalność: 2/2, punkt końcowy: 2/3).

Badanie *Bekircan-Kurt 2025* (retrospektywne, jednoramienne), zostało ocenione na 14/18 pkt w skali IHS (dane nie zbierane prospektywnie, badanie prowadzono w 1 ośrodku, brak informacji, że chorych włączano kolejno)

Badanie *Brakemeier 2024* (prospektywne, jednoramienne), zostało ocenione na 15/18 pkt w skali IHS (badanie prowadzono w 1 ośrodku, brak informacji, że chorych włączano kolejno, brak danych dotyczących zdarzeń niepożądanych).

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia badań wskazane w AKL wnioskodawcy

Metodyka badań:

- moc statystyczna badania *Brakemeier 2024* była ograniczona ze względu na niewielką liczbę chorych włączonych do badania (N=25) w 1 ośrodku badawczym;
- w badaniu *Bekircan-Kurt 2025* w ocenie skuteczności RYS uwzględniono niewielką liczbę chorych. W analizie większości punktów końcowych uwzględniono mniej niż 20 chorych, a część z nich była analizowana nawet wśród mniej niż 5 chorych. W związku z tym analiza statystyczna charakteryzuje się ograniczoną mocą, zatem wnioskowanie na podstawie tych wyników należy traktować z ostrożnością. Jednakże ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa RYS zostało uzupełniona o analizę danych z raportu AKL Evrysdi 2024. W związku z tym należy założyć, że wnioskowanie przeprowadzono na pełnym dostępnym obecnie zestawie danych;
- badanie *Ashrafi 2024* zostało przeprowadzone w wielu ośrodkach, co mogło skutkować wystąpieniem różnic w pomiarach ocenianych punktów końcowych;

Okres obserwacji w badaniach:

- w publikacji *Albamonte 2025* nie wskazano okresu obserwacji, dla którego raportowano punkty końcowe. Przedstawiono jednak medianę czasu leczenia w badaniu;
- dane kategoryczne z badań RWE obejmowały wyłącznie wyniki przedstawione jako n (%). Nie przedstawiono liczby zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjentolat;
- ww. kwestie ograniczają możliwość wnioskowania o częstości zdarzeń. Ze względu na niewielką ilość dowodów dotyczących stosowania RYS w praktyce klinicznej, zdecydowano o poglądowym przedstawieniu dowodów z najnowszych dostępnych badań RWE;
- z uwagi na prospektywny charakter badania *Ashrafi 2024* część chorych zostało włączonych później, co skutkowało nieukończeniem okresu obserwacji dla tych chorych;
- część badań RWE charakteryzowała się krótkim, jak na chorobę powoli postępującą okresem obserwacji (≤ 1 roku). Jednakże w ramach analizy przedstawiono także badania o okresie obserwacji wynoszącym 2 lata;

W badaniu *Bekircan-Kurt 2025* pandemia COVID-19 wpłynęła na spójność wizyt kontrolnych przeprowadzanych osobiście, co skutkowało brakującymi wynikami oraz zmniejszyło wielkość kohorty. Ponadto pandemia mogła wpłynąć na dostęp do ambulatoryjnej fizjoterapii i poziom aktywności, a tym samym na stan chorych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie BP42066 - ocena biorównoważności RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego oraz tabletek powlekanych.

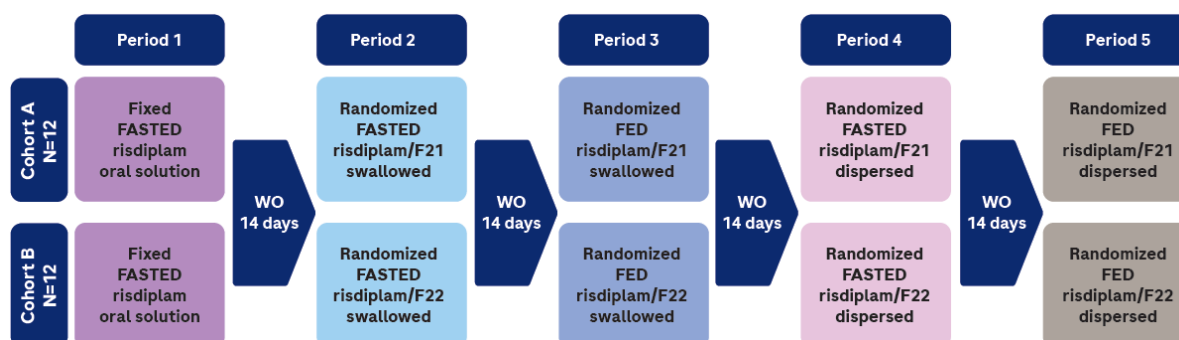
Cześć 1 badania BP42066

W AKL wnioskodawcy z 1 części badania *BP42066*, przedstawiono wyniki dla kohort A i B, w których przeprowadzono porównania właściwości farmakokinetycznych w zależności od postaci RYS, tj. proszku do sporządzania roztworu doustnego oraz 2 tabletek powlekanych, podawanych w całości oraz rozpuszczonych w wodzie [tabletki F21 (kohorta A) oraz tabletki F22 (kohorta B)]. W AKL wnioskodawcy nie uwzględniono wyników pacjentów u których badano wpływ pH żołądka (kohorty C oraz D) a także wyników dla oceny biorównoważności RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego podawanego na czczo oraz z pokarmem (kohorta E). Porównanie tych aspektów farmakokinetyki RYS nie stanowi przedmiotu ocenianego wniosku refundacyjnego.

Schemat stosowania rysdyplamu w ramach 5-okresowej części 1. badania w kohortach A i B obejmował:

- okres 1: podanie RYS w postaci roztworu doustnego na czczo;
- okres 2: podanie tabletki w całości na czczo;
- okres 3: podanie tabletki w całości z pokarmem;
- okres 4: podanie tabletki rozpuszczonej w wodzie na czczo;
- okres 5: podanie tabletki rozpuszczonej w wodzie z pokarmem.

Pomiędzy poszczególnymi okresami zastosowano 14-dniowy okres wymywania. Szczegóły przedstawiono na poniższym rysunku.

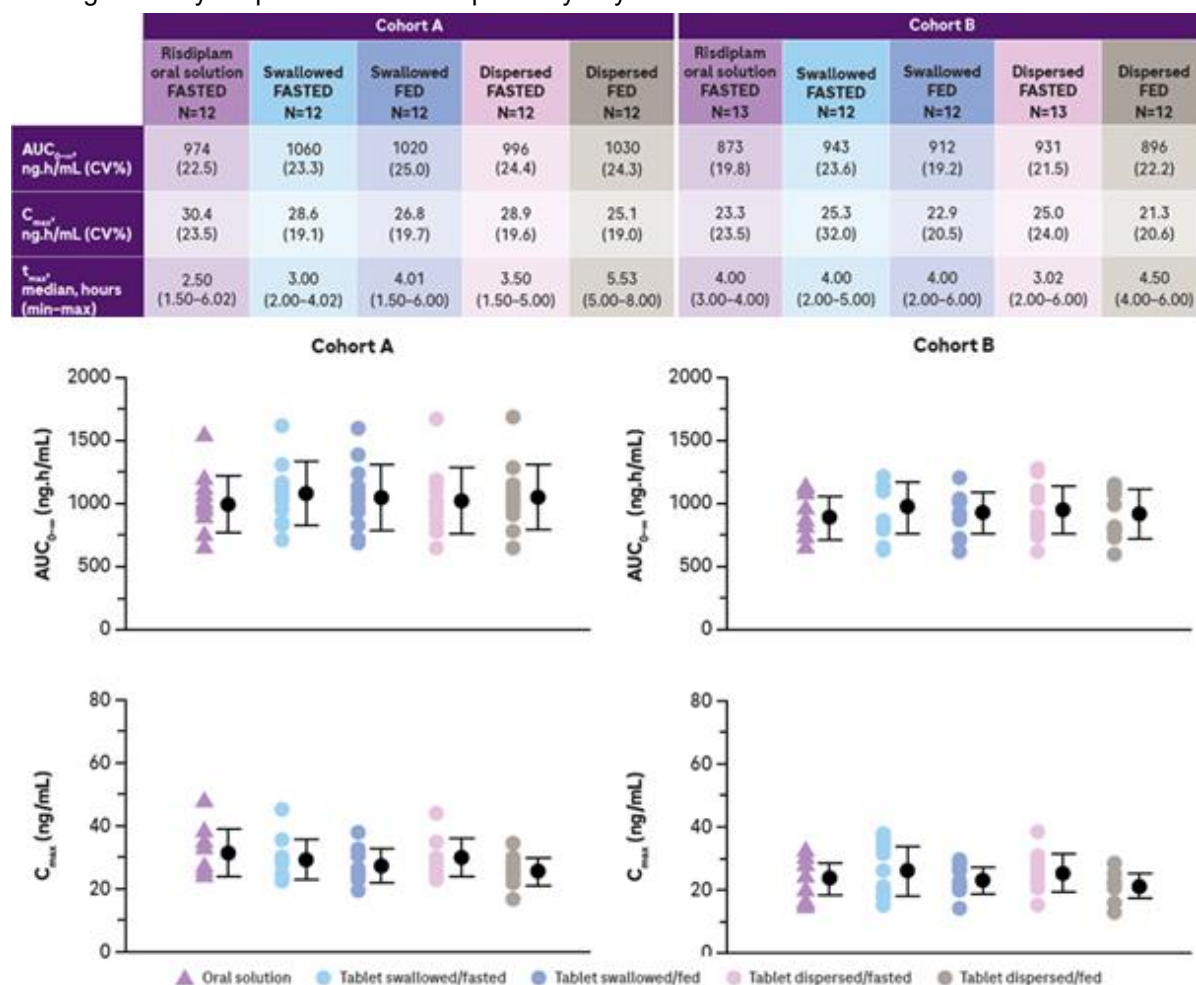


Rysunek 1. Schemat leczenia w ramach części 1. badania BP42066, kohorty A i B. [Kietzl 2023]

W przypadku proszku do sporządzania roztworu, tabletek połykanych w całości oraz rozpuszczanych w wodzie:

- AUC_{0-∞} zawierało się w zakresie od 873 do 1 060 ng.h/mL;
- C_{max} wynosiło od 22,9 do 30,4 ng.h/mL;
- mediana T_{max} zawierała się w zakresie od 2,50 do 5,53 godzin.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 2 Parametry farmakokinetyczne RYS w kohorcie chorych przyjmujących tabletki w postaci F21 (kohorta A) oraz tabletki w postaci F22 (kohorta B). [Kietzl 2023]

Skróty:

CV - współczynnik zmienności

Okres 1 (kolor fioletowy): podanie RYS w postaci roztworu doustnego na czczo;

Okres 2 (kolor jasnoniebieski): podanie tabletki w całości na czczo;

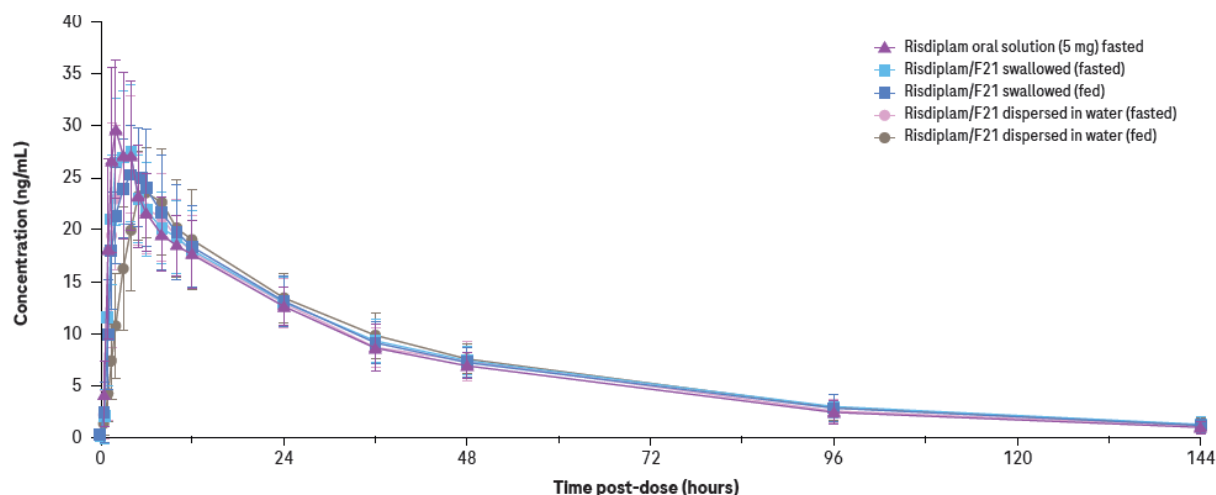
Okres 3 (kolor ciemnoniebieski): podanie tabletki w całości z pokarmem;

Okres 4 (kolor różowy): podanie tabletki rozpuszczonej w wodzie na czczo;

Okres 5 (kolor brązowy): podanie tabletki rozpuszczonej w wodzie z pokarmem.

Źródło: badanie BP42066 (Kietzl 2023)

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat zmiany stężenia RYS w osoczu.



Rysunek 3. Porównanie zmian stężenia RYS w osoczu po przyjęciu leku w zależności od postaci [Kletzi 2023]

Na osi poziomej przedstawiono czas po przyjęciu dawki leku w godzinach. Na osi pionowej przedstawiono stężenie; Kolorem fioletowym oznaczono wyniki dla RYS w postaci roztworu doustnego na czczo.

Kolorem jasnoniebieskim oznaczono wyniki dla tabletek w całości na czczo.

Kolorem niebieskim oznaczono wyniki dla tabletek w całości z pokarmem.

Kolorem różowym oznaczono wyniki dla tabletek rozpuszczonych na czczo.

Kolorem brązowym oznaczono wyniki dla tabletek rozpuszczonych z pokarmem.

Konkluzje 1 części badania BP42066:

- Na podstawie wyników parametrów farmakokinetycznych ocenianych w 1 części badania, biorównoważność można prawdopodobnie stwierdzić dla obu tabletek (F21 i F22);
- Oceniane parametry farmakokinetyczne były odrobine mniej zmienne dla postaci tabletki F21;

Na podstawie wyników z 1 części badania, do oceny biorównoważności przeprowadzonej w ramach 2 części badania, została zakwalifikowana tabletki F21.

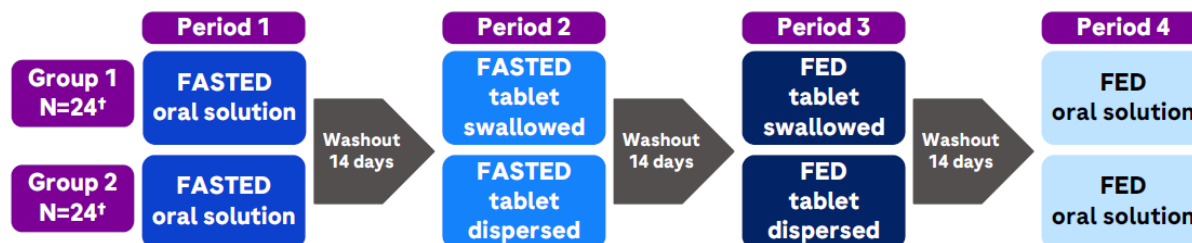
Cześć 2 badania BP42066

W części 2 badania oceniono biorównoważność i wpływ pokarmu na tabletkę w postaci F21, za pomocą randomizowanego badania crossover.

Schemat stosowania rysdyplamu w ramach 4-okresowej części 2. badania w kohortach 1 i 2 obejmował:

- okres 1: podanie RYS w postaci roztworu doustnego na czczo;
- okres 2: podanie RYS w postaci tabletek w całości (grupa 1) lub rozpuszczonych (grupa 2) na czczo;
- okres 3: podanie RYS w postaci tabletek w całości (grupa 1) lub rozpuszczonych (grupa 2) z pokarmem;
- okres 4: podanie RYS w postaci roztworu doustnego z pokarmem.

Pomiędzy poszczególnymi okresami zastosowano 14-dniowy okres wymywania. Szczegóły przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 4. Schemat leczenia w ramach części 2. badania BP42066 [Kletzi 2024]

O biorównoważności stanowią wartości 90% CI dla AUC oraz C_{max} dla stosunku średnich geometrycznych zawierające się w zakresie od 80% do 125%.

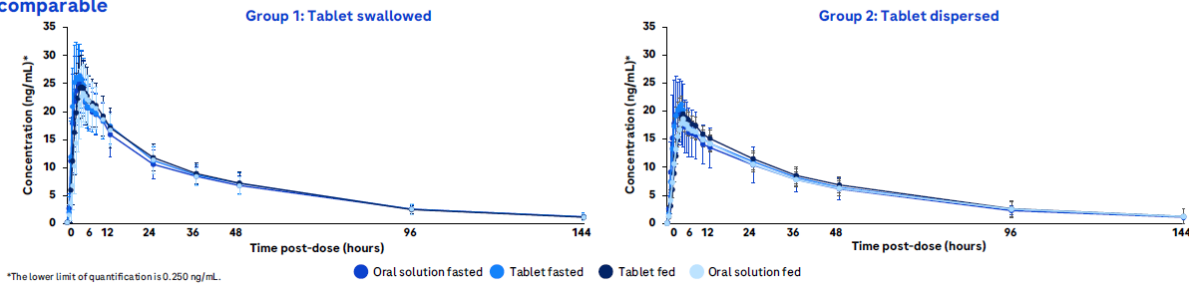
W ramach 2 części badania wykazano biorównoważność rysdyplamu w postaci tabletki F21 (w całości i rozpuszczonej) oraz proszku do sporządzania roztworu, zarówno na czczo, jak i z posiłkiem w przypadku większości porównań. Wyjątek stanowiło podanie tabletki rozpuszczonej z posiłkiem – uzyskane przedziały ufnosci nie spełniły kryteriów biorównoważności. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Parametry farmakokinetyczne RYS w postaci tabletki F21 vs roztworu [Kietzl 2024]

Badanie	Szczegóły dotyczące podania	RYS tabletka		RYS roztwór		Stosunek średnich geometrycznych (90% CI)*
		Średnia geometryczna (CV %)	N	Średnia geometryczna (CV %)	N	
AUC _{0-∞} [h·µg/ml]						
BP42066 (Kietzl 2024)	Tabletka w całości Na czczo	1 001 (22,3)	15	880 (19,3)	14	106,96 (99,68; 114,78)
	Tabletka rozpuszczona Na czczo	907 (27,9)	13	853 (30,1)	17	110,26 (103,81; 117,11)
	Tabletka w całości Z posiłkiem	962 (21,5)	24	934 (24,4)	24	104,57 (101,65; 107,57)
	Tabletka rozpuszczona Z posiłkiem	866 (21,3)	18	818 (45,2)	17	105,84 (87,32; 128,28)
AUC _{0-tlast} [µg.h/ml]						
BP42066 (Kietzl 2024)	Tabletka w całości Na czczo	964 (24,5)	24	925 (22,5)	24	104,22 (100,17; 108,43)
	Tabletka rozpuszczona Na czczo	865 (23,8)	21	802 (31,5)	23	108,08 (101,43; 115,16)
	Tabletka w całości Z posiłkiem	953 (22,7)	25	906 (23,8)	24	105,54 (102,49; 108,68)
	Tabletka rozpuszczona Z posiłkiem	883 (24,4)	23	804 (43,8)	21	113,15 (96,75; 132,34)
C _{max} [µg/ml]						
BP42066 (Kietzl 2024)	Tabletka w całości Na czczo	26,9 (22,4)	24	26,3 (23,3)	24	102,22 (99,42; 105,10)
	Tabletka rozpuszczona Na czczo	21,5 (21,8)	21	20,5 (33,8)	23	104,72 (98,48; 111,35)
	Tabletka w całości Z posiłkiem	25,8 (21,3)	25	24,2 (19,4)	24	106,85 (103,21; 110,62)
	Tabletka rozpuszczona Z posiłkiem	19,7 (18,2)	23	18,2 (40,0)	21	111,86 (96,93; 129,09)
T _{max} [godziny]						
BP42066 (Kietzl 2024)	Tabletka w całości Na czczo	3,50 (2,00; 4,50)	24	3,26 (1,50; 5,00)	24	n/d
	Tabletka rozpuszczona Na czczo	4,00 (2,00; 4,07)	21	3,50 (1,50; 4,50)	23	n/d
	Tabletka w całości Z posiłkiem	3,60 (2,00; 6,07)	25	4,50 (3,50; 8,00)	24	n/d
	Tabletka rozpuszczona Z posiłkiem	4,50 (4,00; 10,00)	23	4,50 (3,00; 7,00)	21	n/d

Zmiany stężenia leku były podobne dla RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu oraz tabletek F21 przyjmowanych w całości oraz rozpuszczonych, niezależnie czy lek podawano na czczo, czy z posiłkiem. Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

The mean ($\pm$ SD) plasma concentration–time profiles for risdiplam oral solution and the swallowed or dispersed tablet are comparable



Rysunek 5. Zmiany średniej (SD) stężenia RYS w osoczu w czasie [Kletzl 2024]

W grupie 1 przyjmowano tabletki w całości;

W grupie 2 przyjmowano tabletki rozpuszczone w wodzie;

Linie w odpowiednich kolorach wskazują: proszek do sporządzania roztworu przyjmowany na czczo, tabletki przyjmowane na czczo, tabletki przyjmowane z posiłkiem oraz proszek do sporządzania przyjmowany z posiłkiem;

Konkluzje 2 części badania BP42066:

- Preparat w postaci tabletek zapewnia ekspozycję na RYS równoważną roztworowi doustnemu, gdy jest podawany w postaci tabletki do połknięcia lub rozpuszczony w wodzie;
- Pokarm nie miał wpływu na parametry farmakokinetyczne tabletki połykanej, tabletki rozpuszczanej w wodzie ani roztworu doustnego RYS.
- W badaniu nie wykazano żadnych nowych zmian w profilu bezpieczeństwa dla RYS w postaci roztworu doustnego i tabletek.

Ocena skuteczność RYS

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RYS nie stanowi celu przedmiotowego wniosku refundacyjnego, w związku z czym poniżej zostanie ona przedstawiona w formie skróconej. Pełna ocena skuteczności i bezpieczeństwa RYS została przeprowadzona w ramach prac nad AWA 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)”. Na podstawie oceny tego wniosku, RYS został dopuszczony do refundacji.

Badania eksperymentalne

W AKL wnioskodawcy przedstawiono podsumowanie wyników z 2 badań eksperymentalnych, uwzględnionych w AKL załączonym do AWA z 2024 r., których populacja była zgodna z populacją docelową aktualnie ocenianego wniosku refundacyjnego: pacjenci w wieku ≥ 2 lat i o masie > 20 kg: badania *SUNFISH* (skuteczność i bezpieczeństwo) i *JEWELFISH* (tylko bezpieczeństwo).

Badanie SUNFISH

Wyniki porównania bezpośredniego wykazały IS korzyść z leczenia RYS w porównaniu z BSC, w postaci poprawy funkcji motorycznej ocenianej w skali MFM32 (skala pomiaru funkcji motorycznych) po 12 miesiącach leczenia. W grupie chorych leczonych RYS obserwowano wzrost całkowitego wyniku MFM32 względem wartości początkowej do 24. miesiąca. Odsetek chorych, u których wyniki te utrzymywały się lub poprawiały względem wartości początkowej (zmiana ≥ 0 pkt) zmniejszał się w czasie 48-miesięcznej obserwacji. Odsetek chorych ze znaczącą poprawą funkcji motorycznych, tj. zwiększeniem wyniku o ≥ 3 punkty w skali MFM32 był zbliżony po 12 i 48 miesiącach leczenia RYS.

W badaniu wykazano IS poprawę (o ≥ 2 punkty) w skali RULM w grupie RYS w porównaniu z grupą BSC po 12 miesiącach (odpowiednio 47,9% oraz 31,0% chorych). Po 24 miesiącach leczenia RYS odsetek ten wzrósł do 52,4% w grupie RYS, natomiast w grupie PLC→RYS wyniósł 34,0%. Średni wynik w skali RULM w grupie RYS wzrastał do 24. miesiąca, a następnie utrzymywał się na stabilnym poziomie (z wyjątkiem niewielkiego spadku w 30. tygodniu, co może wynikać z mniejszej liczby pomiarów). W grupie PLC→RYS wynik RULM nie zmieniał się w czasie pierwszych 12 miesięcy, kiedy stosowane było PLC, ale po rozpoczęciu terapii RYS odnotowano jego poprawę względem wartości początkowych.

Ocena skuteczności w zakresie funkcji motorycznej w skali HFMSE nie wykazała IS różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Wynik po 12 miesiącach w grupie RYS i BSC wynosił odpowiednio 38,3% i 33,3% chorych (im wyższy wynik tym większa korzyść). Po 24 miesiącach odsetek chorych z poprawą o ≥ 2 punkty wzrósł do 45,3% w grupie RYS, a w grupie PLC→RYS wyniósł 24,5%. Po 48. miesiącach wynik HFMSE w grupie RYS zwiększał się do 24.

miesiąca, a następnie nieznacznie się obniżył, pozostając powyżej wartości początkowych. W grupie PLC→RYS wynik HFMSE nie ulegał zmianom w czasie leczenia PLC i po zmianie terapii na RYS.

Ocena samodzielności przeprowadzona w skali SMAIS wykazała IS większą poprawę w grupie RYS w 12. miesiącu (ocena opiekunów) w porównaniu do grupy BSC. W przypadku oceny dokonywanej przez chorych, różnica w wynikach nie była IS. W grupie PLC→RYS średnie wyniki w skali SMAIS utrzymywały się na podobnym poziomie bądź stopniowo wzrastały przez 24 miesiące.

Ocenę poprawy ogólnego stanu zdrowia przeprowadzono za pomocą skali CGI-C i nie wykazano IS różnicy pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie leczonej RYS poprawa wystąpiła po 12 miesiącach u 47,5% chorych, a w grupie PLC u 40%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 5.1.1 AKL wnioskodawcy.

Badania RWD

Skuteczność RYS w populacji SMA w rzeczywistej praktyce klinicznej oceniano na podstawie 4 badań: *Sitas 2024* (badanie uwzględnione w AWA nr: OT.423.1.11.2024) oraz: *Ashrafi 2024*, *Bekircan-Kurt 2025*, *Brakemeier 2024* (badania nieuwzględnione w poprzedniej AWA – opublikowane w późniejszym okresie).

Sitas 2024

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).

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. 5.1.2.AKL wnioskodawcy.

Ashrafi 2024, Bekircan-Kurt 2025, Brakemeier 2024

Skuteczność praktyczną w tych badaniach oceniano dla okresów: 6 miesięcy (badanie *Ashrafi 2024*), 1 roku (badania *Bekircan-Kurt 2025*, *Brakemeier 2024*) oraz 2 lat (badanie *Bekircan-Kurt 2025*).

Zdolności motoryczne

W badaniu *Ashrafi 2024* po 6 miesiącach raportowano wystąpienie minimalnej różnicy istotnej klinicznie (ang. *minimal clinically important difference, MCID*), mierzonej kwestionariuszami HMFSE oraz RULM, u odpowiednio ok. 80% i 76% chorych stosujących RYS. W badaniu wykazano również IS poprawę względem wartości początkowych w zakresie funkcji motorycznych.

W badaniu *Brakemeier 2024* w raportowano IS poprawę funkcji motorycznych ocenianych w kwestionariuszu RULM ($p=0,018$ dla porównania wyniku na początku badania oraz po 1. roku stosowania RYS). Różnica w ocenie funkcji motorycznych za pomocą skali HFMSE nie była IS.

W badaniu *Bekircan-Kurt 2025*, po 2 latach obserwacji, różnica w ocenie funkcji motorycznych za pomocą skal: HFMSE, GRO oraz RULM, nie była IS.

Funkcja opuszkowa

Funkcja opuszkowa oceniana była w skali SSQ (wyniki w zakresie od 0 do 100 punktów, wyższy wynik świadczy o mniejszych problemach z przełykaniem) umożliwiającej weryfikację subiektywnego nasilenia dysfagii gardłowo-ustnej. Ocenę przeprowadzano także w domenie dotyczącej funkcji opuszkowej w kwestionariuszu ALSFRS-R. Domena b-ALSFRS-R obejmowała ocenę mowy, ślinienia i połykania, a wynik zawierał się w zakresie od 0 do 12 punktów, przy czym niższe wyniki wskazują na większe nasilenie upośledzenia funkcji opuszkowej.

W badaniu *Brakemeier 2024*, po 1 roku obserwacji, u 83,3% pacjentów (15/18) stosujących RYS, raportowano poprawę funkcji opuszkowej zgodnie z kwestionariuszem SSQ. W skali b-ALSFRS-R poprawę raportowano u 8/17 pacjentów (47,1%). Pogorszenie wyniku w skali SSQ raportowano u 3/18 pacjentów (16,7%), a w skali b-ALSFRS-R u 3/17 pacjentów (17,6%).

Poprawę IS względem wartości początkowej po 1 roku obserwacji raportowano dla oceny za pomocą skali SSQ ($p=0,011$)

Hospitalizacje

W badaniu *Bekircan-Kurt 2025*, po 2 latach obserwacji, hospitalizacje wystąpiły u 11/44 pacjentów leczonych RYS (25%).

Zdolność oddechowa

W badaniu *Bekircan-Kurt 2025*, po 2 latach obserwacji, wśród pacjentów leczonych RYS, ~41% nie wymagało stosowania wentylacji nieinwazyjnej (NIV), natomiast u ~43% NIV była stosowana jedynie w nocy. Dodatkowo u pacjentów leczonych RYS wykazano IS poprawę funkcji oddechowych w zakresie: natężonej pojemności życiowej (FVC), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) oraz szczytowego przepływu podczas kaszlu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 6.1-4.AKL wnioskodawcy

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie BP42066 - ocena biorównoważności RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego oraz tabletek powlekanych.

Cześć 1 badania BP42066

W ramach badania nie raportowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa (ang. *safety signals*) terapii RYS. W badaniu nie raportowano również klinicznie istotnych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. U wszystkich pacjentów (kohorty A-E, N = 82) wystąpiło 17 zdarzeń niepożądanych. Wszystkie miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i wszystkie ustąpiły.

W badaniu nie raportowano wystąpienia zgonów i występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem wystąpiły u 3 uczestników i doprowadziły do rezygnacji z udziału w badaniu w przypadku 1 uczestnika.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa z części 1. badania BP42066

Badanie	Punkt końcowy	RYS	
		n (%)	N
Zgony			
BP42066 (EPAR 2025)	Zgon	0 (0,0)	82
Ciężkie zdarzenia niepożądane			
BP42066 (Roche 2025)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	0 (0,0)	82
Zdarzenia niepożądane			
BP42066 (EPAR 2025)	Zdarzenia niepożądane ogółem	13 (15,9)*	82
	Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	3 (3,7)**	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem			
BP42066 (Roche 2025)	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	3 (3,7)	82
	Ból głowy	2 (2,4)	
	Wysypka plamisto-grudkowa***	1 (1,2)	

*raportowano wyłącznie zdarzenia niepożądane u łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Zgłoszono 17 zdarzeń;

**zgłoszono wysypkę plamisto-grudkową, zapalenie gardła oraz nieżyt nosa o umiarkowanym nasileniu;

***zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu;

Cześć 2 badania BP42066

W 2 części badania BP42066 nie raportowano wystąpienia śmierci oraz poważnych zdarzeń niepożądanych. W badaniu wystąpiło 18 zdarzeń niepożądanych u 12 pacjentów:

- w grupie 1 raportowano 9 zdarzeń niepożądanych u 6 pacjentów;
- w grupie 2 raportowano 9 zdarzeń niepożądanych u 6 pacjentów.

3 zdarzenia niepożądane uznano za powiązane z leczeniem – u 1 uczestnika wystąpiło podwyższenie ciśnienia krwi po podaniu roztworu doustnego RYS (po posiłku) oraz nadciśnienie po podaniu tabletki RYS rozpuszczonej w wodzie (po posiłku), u 1 uczestnika wystąpił ból głowy po podaniu tabletki RYS rozpuszczonej w wodzie (na czczo).

3 zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania badania, żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem - 2 uczestników uzyskało pozytywny wynik testu na obecność SARS-CoV-2, u 1 podejrzanego COVID-19.

Wszystkie zdarzenia niepożądane miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i wszystkie ustąpiły (z wyjątkiem 1 uczestnika z podejrzeniem COVID-19 jest, którego ocena zdarzenia niepożądanego jest nieznana).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa z części 2. badania BP42066.

Badanie	Punkt końcowy	RYS	
		n (%)	N
Zgony			
BP42066 (Kletzl 2024)	Zgon	0 (0,0)	49
Ciężkie zdarzenia niepożądane			
BP42066 (Kletzl 2024)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	0 (0,0)	49
Zdarzenia niepożądane			
BP42066 (Kletzl 2024, EPAR 2025)	Zdarzenia niepożądane ogółem	12 (24,5)	49
	Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	3 (6,1)	
	Zdarzenia niepożądane ogółem w grupie 1	6 (24,0)	25
	Zdarzenia niepożądane ogółem w grupie 2	6 (25,0)	24
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem			
BP42066 (Kletzl 2024)	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	2 (4,1)	49
	Podwyższone ciśnienie krwi	1 (2,0)	
	Nadciśnienie	1 (2,0)	
	Ból głowy	1 (2,0)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia			
BP42066 (Kletzl 2024)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	3 (6,1)	49

Badania eksperymentalne i RWD

W badaniach eksperymentalnych *SUNFIS* i *JEWELFISH*, we wszystkich analizowanych okresach obserwacji, nie raportowano żadnego zgonu. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u większości chorych uczestniczących w badaniach, za związane z leczeniem uznano 22% chorych (2-letnim okresie obserwacji). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 20% chorych, u jednego zakwalifikowano je jako związane z leczeniem.

W badaniach RWD (*Hahn 2022*, *Kwon 2022*, *Cornell 2024*), włączonych do oceny przeprowadzonej w ramach AWA nr OT.423.1.11.2024, potwierdzono profil bezpieczeństwa z badań eksperymentalnych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa RYS z badań eksperymentalnych i RWE uwzględnionych w AWA nr: OT.423.1.11.2024

Badanie	OBS	N	Punkt końcowy, n (%)				
			Zgon	AE ogółem	AE związane z leczeniem	SAE	SAE związane z leczeniem
Badania eksperymentalne							
SUNFISH	0-12 mies.	120	0 (0,0)	111 (92,5)	16 (13,3)	24 (20,0)	0 (0,0)
	12-24 mies.		0 (0,0)	110 (91,7)	5 (4,2)	25 (20,8)	0 (0,0)
JEWELFISH	12 mies.	173	0 (0,0)	159 (91,9)	33 (19,1)	24 (13,9)	1 (0,6)
	24 mies.		0 (0,0)	166 (96,0)	38 (22,0)	35 (20,2)	1 (0,6)
Badania RWE							
Sitas 2024	Czas leczenia: ≥1 rok	31	1 (3,2)	8 (25,8)	-	-	-
Cornell 2024	Czas leczenia: 12,4 mies.	92	2 (2,2)	34 (37,0)	-	-	-
Hahn 2022	Ok. 15 mies.	111	-	44 (39,6)	-	3 (2,7)	1 (0,9)
Kwon 2022	Czas leczenia, mediana: 4,8 mies.	155	0 (0,0)	73 (47,1)	25 (16,1)	14 (9,0)	2 (1,3)

W badaniach RWD (*Bekircan-Kurt 2025*, *Albamonte 2025*, *Ashrafi 2024* – nie uwzględnionych w poprzedniej AWA), raportowano wystąpienie 1 zgonu (z powodu zakażenia dróg oddechowych związanego z przebiegiem SMA). Zdarzenia niepożądane w badaniach *Albamonte 2025* i *Bekircan-Kurt 2025* wystąpiły odpowiednio u 4,6% oraz 9% chorych. Przerwanie leczenia w badaniu *Albamonte 2025* raportowano u mniej niż 6% chorych, z czego u 2,5% chorych nastąpiło w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego.

Poszczególne zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu raportowanych u od 0,4% do 1,1% chorych. Najczęściej występującą kategorią zdarzeń niepożądanych ogółem (>5% chorych) były biegunka i łagodne objawy żołądkowo-jelitowe.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ocena bezpieczeństwa terapii RYS – badania RWE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RYS	
			n (%)	N
Zgon				
Ashrafi 2024	6 mies.	Zgon	1 (1,4)	73
Zdarzenia niepożądane				
Albamonte 2025	b/d	Zdarzenia niepożądane ogółem	13 (4,6)	283
Bekircan-Kurt 2025	2 lata		4 (9,0)	44
Przerwanie leczenia				
Albamonte 2025	<u>Mediana (IQR) czasu leczenia:</u> 21,67 mies. (15,73; 31,10)	Zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia, prowadzące do przerwania leczenia	7 (2,5)	283
		Przerwanie leczenia RYS	16 (5,7)	
		Przerwanie leczenia w związku ze zdarzeniem niepożądanym	7 (2,5)	
		Przerwanie leczenia w związku z odczuwanym brakiem skuteczności	6 (2,1)	
		Przerwanie leczenia z wyboru	3 (1,1)	
Poszczególne zdarzenia niepożądane				
Ashrafi 2024	6 mies.	Skurcze jelit	1 (1,4)	73
		Ból pleców i młdości	1 (1,4)	
Albamonte 2025	b/d	Biegunka ogółem	5 (1,8)	283
		Biegunka o ciężkim nasileniu	3 (1,1)	
		Nudności ogółem	2 (0,7)	
		Nudności o ciężkim nasileniu	1 (0,4)	
		Zwiększenie masy ciała ogółem	2 (0,7)	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RYS	
			n (%)	N
		Zwiększenie masy ciała o ciężkim nasileniu	1 (0,4)	
		Odczuwanie obrzęku gardła	1 (0,4)	
		Podwyższenie poziomu transaminazy o ciężkim nasileniu	1 (0,4)	
		Uogólniona astenia o ciężkim nasileniu	1 (0,4)	
		Kaszel i zapalenie skóry	1 (0,4)	
		Niepełne przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia	7 (2,5)	
Bekircan-Kurt 2025	2 lata	Biegunka i łagodne objawy żołądkowo-jelitowe	4 (9,0)	44
		Przemijający częstoskurcz i wysypka	1 (2,3)	

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje

- Rysdyplam w postaci tabletek powlekanych (RYS).
- Rysdyplam w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego (RYS).

Populacja docelowa

Chorzy z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 w wieku ≥ 2 lat o masie ciała ≥ 20 kg.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia).

Horyzont czasowy

W analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Model

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy opiera się na wykonanym od podstaw modelu w programie MS Excel.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem, w analizie ekonomicznej wnioskodawcy założono brak różnic w wynikach zdrowotnych.

Uwzględnione koszty

- Koszty leków.
- Koszty wydania leków.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej

Kategoria	RYS w postaci tabletek powlekanych	RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego
Bez RSS		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt technologii wnioskowanej (PLN)		
Koszt pozostałych leków (PLN)		
Koszt wydania leków (PLN)		
Koszt inkrementalny (PLN)	-74 838,15	
Z RSS		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt technologii wnioskowanej (PLN)		
Koszt pozostałych leków (PLN)		
Koszt wydania leków (PLN)		
Koszt inkrementalny (PLN)		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RYS w postaci tabletek powlekanych w miejsce RYS w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego jest tańsze o 74 838,15 zł w wariancie bez RSS oraz o w wariancie z RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w analizowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Evrysdi (rysydyplam), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi w wariancie bez RSS oraz w wariancie z RSS ().

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawione w ramach AE wnioskodawcy są spójne z wynikami analizy podstawowej. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 9 AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 14. 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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	NIE TAK	W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykonano analizę minimalizacji kosztów, stanowiącą właściwą technikę analityczną dla ocenianego problemu decyzyjnego.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
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	Ze względu na przyjętą technikę analityczną dyskontowano jedynie koszty.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nie dotyczy	Przyjętą techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	Przyjętą techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	-

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

W ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w analizowanym wskazaniu. Analiza kliniczna opiera się o randomizowane badanie w ramach którego wykazano, że rysdyplam podawany w postaci tabletek powlekanych zapewnia ekspozycję na lek równoważną z proszkiem do sporządzania roztworu doustnego.

Mając na uwadze wyniki AKL, należy uznać że wybrana przez wnioskodawcę technika analityczna analizy ekonomicznej jest właściwa.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu, która nie wykazała błędów związanych z wprowadzeniem danych i strukturą modelu.

W ramach analizy wnioskodawcy nie było możliwe przeprowadzenie walidacji konwergencji, ze względu na fakt, iż nie odnaleziono raportów refundacyjnych, a także innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania rysdyplamu w postaci tabletek powlekanych w porównaniu z rysdyplamem w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego w populacji będącej przedmiotem oceny.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Oszacowania wnioskodawcy w wariancie z RSS uwzględniają również RSS dla przyjętego komparatora. Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

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

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę wnioskodawcy przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Horyzont czasowy

W analizie wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W analizach wnioskodawcy liczebność populacji obejmującej wszystkich chorych u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana oszacowano w oparciu o dane ze statystyk NFZ oraz dane refundacyjne NFZ dla leku Evrysdi w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego.

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym analizy wnioskodawcy przyjęto, iż udziały rynkowe rysdyplamu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego wynosić będą [REDACTED]

Założono, że udziały leku Evrysdi w postaci tabletek powlekanych w populacji kwalifikującej się do leczenia tabletkami [REDACTED]

Uwzględnione koszty

W obliczeniach analizy wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono dokładnie te same kategorie kosztów jak w analizie ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy), PLN

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty sumaryczne	-10 304 620,03	-15 594 570,73		

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości testując następujące parametry

). Analiza scenariuszy skrajnych (wariant maksymalny i minimalny) stanowi część analizy wrażliwości.

W żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości nie stwierdzono zmiany wnioskowania względem wyników analizy podstawowej.

Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie minimalnym i maksymalnym – koszty całkowite inkrementalne, PLN. Wariant z RSS

Scenariusz	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy		
Wariant minimalny		
Wariant maksymalny		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 18. 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	Patrz komentarz analityków Agencji w rozdz. 6.3.1. niniejszego opracowania.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Zgodnie z danymi NFZ¹ liczba pacjentów stosujących rysdyplam w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD - 10: G12.0, G12.1)” w 2023 roku wyniosła 305 pacjentów oraz w 2024 roku 371 pacjentów. Należy jednocześnie zauważyć, że zgodnie z zapisami ChPL Evrysdi, rysdyplam w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego można stosować w szerszej populacji niż wnioskowana. W związku z powyższym należy uznać, że w analizie podstawowej wnioskodawcy wielkość populacji docelowej oszacowano w sposób prawidłowy ().

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Oszacowania wnioskodawcy w wariancie z RSS uwzględniają również RSS dla przyjętego komparatora. Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

¹ Źródło: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (dostęp 22.09.2025)

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Komentarz analityków Agencji: oceniany program lekowy B.102.FM nie uległ zmianie względem obecnie obowiązującego programu lekowego.

W poniższej tabeli przedstawiono uwagi przekazane przez ankietowaną ekspertkę kliniczną. W przekazanej opinii zaproponowano włączenie możliwości oceny przy użyciu skali RULM.

Tabela 19. Uwagi do zapisów programu lekowego według ekspertów klinicznych

Część programu	Prof. dr hab. Anna Agnieszka Kostera-Pruszczyk
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia	<i>Proponuję włączenie skali RULM do oceny przy rozpoczynaniu terapii lub przełączaniu z terapii dotychczas stosowanym lekiem. Ma to szczególnie duże znaczenie np. u nastolatków w okresie skoku wzrostowego, kiedy udokumentowanie skuteczności leczenia w odniesieniu do sprawności kończyn górnych ma duże znaczenie.</i>
Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie	<i>W punkcie 3.3 jest zapis „w takim przypadku”, proponuję „w takich przypadkach” – zapis odnosi się do 3.3.1 a i b oraz 3.3.2.</i>
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	<i>RULM przy włączaniu de novo lub zmianie terapii, o ile stan funkcjonalny pacjenta/wiek na wykonanie RULM pozwala.</i>
Czas leczenia pacjenta w programie	<i>Brak uwag.</i>
Monitorowanie skuteczności terapii	<i>Wskazane ujednolicenie sposobów oceny dla dzieci leczonych przedobjawowo niezależnie od otrzymanej terapii (onasemnogen abeparvovec, nusinersen lub rysdyplam).</i>

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Evrysdi (rysdyplam) w postaci tabletek powlekanych we wskazaniu zgodnym z przedmiotem oceny, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.09.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Evrysdi* oraz *risdiplam*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji zgodnych z przedmiotem oceny.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 20. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Evrysdi w postaci tabletek powlekanych nie jest finansowany w żadnym z wymienionych krajów UE i EFTA (na 30 wskazanych).

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna, Evrysdi® (rysdyplam) w postaci tabletek powlekanych wskazany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q, Wersja 1.1, Warszawa, 18.07.2025 r.
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna, Evrysdi® (rysdyplam) w postaci tabletek powlekanych wskazany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q, Wersja 1.1, Warszawa, 18.07.2025 r.
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Evrysdi® (rysdyplam) w postaci tabletek powlekanych wskazany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q, Wersja 1.1, Warszawa, 18.07.2025 r.
Analiza wpływu na budżet	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Evrysdi® (rysdyplam) w postaci tabletek powlekanych wskazany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q, Wersja 1.1, Warszawa, 18.07.2025 r.

Badania pierwotne i wtórne

Albamonte 2025	Albamonte E., Lizio A., Coratti G., i in. Patients on treatment with risdiplam in Italy: challenges in the interpretation of the real-world data. <i>Neurol Sci.</i> 2025 Mar 28.
Ashrafi 2024	Ashrafi M., Babaee M., Hashemi Nazari S., i in. Comparative efficacy of risdiplam and nusinersen in Type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients: A cohort study using real-world data. <i>J Neuromuscul Dis.</i> 2024 Nov;11(6):1190-1199.
Bekircan-Kurt 2025	Bekircan-Kurt C., Subramanian S., Chagat S., i in. Transitioning From Nusinersen to Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy in Clinical Practice: A Single-Center Experience. <i>Muscle Nerve.</i> 2025 Mar;71(3):414-421. doi: 10.1002/mus.28329.
BP42066 (CT_NCT04718181)	ClinicalTrials.gov. Bioavailability and Bioequivalence of Two Risdiplam Tablets in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04718181 (data dostępu: 22.09.2025)
BP42066 (Roche 2025)	Roche. For Patients by Roche. Spinal Muscular Atrophy (SMA) Bioavailability and Bioequivalence of Two Risdiplam Tablets in Healthy Participants. Trial identifier: NCT04718181, BP4206. 2025, https://forpatients.roche.com/en/trials/muscle-and-peripheral-nerve-disease/sma/bioavailability-and-bioequivalence-of-two-risdiplam-tab-67663.html (data dostępu: 22.09.2025)
BP42066 (EPAR 2025)	European Medicines Agency, Assessment report Evrysdi, International non-proprietary name: Risdiplam Procedure No. EMEA/H/C/005145/X/0024/G, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/evrysdi-h-c-005145-x-0024-g-e-par-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 22.09.2025)
BP42066 (Kletzl 2023)	Kletzl H., Heinig K., Jaber B., i in. P.232 Bioavailability and bioequivalence of risdiplam tablets in healthy volunteers. Presented at the 28th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS), Charleston, USA; October 3–7, 2023
BP42066 (Kletzl 2024)	Kletzl H., Heinig K., Jaber B., i in. Bioequivalence and food effect assessment for a room-temperature stable risdiplam tablet formulation in healthy volunteers. Presented at the 2024 Cure SMA Annual SMA Research & Clinical Care Meeting, Austin, TX, USA; June 5–7, 2024
Brakemeier 2024	Brakemeier S., Lipka J., Schlag M., i in. Risdiplam improves subjective swallowing quality in non-ambulatory adult patients with 5q-spinal muscular atrophy despite advanced motor impairment. <i>J Neurol.</i> 2024 May;271(5):2649-2657.
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
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
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 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 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
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
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 (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 (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 (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 (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 (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), Neurology Apr 2020, 94 (15 Supplement) 1260
SUNFISH (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, Lancet Neurol. 2022, 21(1):42-52, Erratum in: Lancet Neurol. 2022, 21(2):e2, Erratum in: Lancet Neurol. 2022, 21(3):e3, Erratum in: Lancet Neurol. 2022, 21(5):e5
SUNFISH (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, Eur J Neurol. 2023, 30(7):1945-1956
SUNFISH (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), J Neurol. 2023, 270(5):2531-2546, Erratum in: J Neurol. 2023

Rekomendacje kliniczne

Kirschner 2020	Kirschner J., Butoianu N., Goemans N. i in., European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy, Eur J Paediatr Neurol. 2020; 28:38-43
Kirschner 2024	Kirschner J, Bernert G, Butoianu N, i in. 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 2024 Jul;51:73-78.
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).Neurología. 2022; 37:216—228.
Schroth 2025	Schroth M.K., Deans J., Bharucha Goebel D.X. i in., Spinal Muscular Atrophy Update in Best Practices Recommendations for Treatment Considerations. Neurology: Clinical Practice, 2025; 15:e200374

Pozostałe publikacje

ChPL Evrysdi	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_pl.pdf , data ostatniej aktualizacji 14/07/2025 (dostęp 22.09.2025)
OT.423.1.11.2024	Analiza weryfikacyjna 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 maja 2024 r.