



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Evrysdi

0,75 mg/ml – 60 mg powder for oral solution

Risdiplam

Терапевтично показание	За лечение на 5q спинална мускулна атрофия (СМА) при пациенти на възраст 2 месеца и повече, с клинична диагноза Тип 1, Тип 2 или Тип 3 СМА, или с едно до четири SMN2 копия.
Начало – край на процедурата	03.08.2021 г. – 23.12.2021 г.
Окончателно решение	Включване в Приложение № 1 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) и в Приложение № 2 на ПЛС за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Evrysdi**

Здравен проблем

Спиналните мускулни атрофии (СМА) представляват голяма група генетични заболявания, характеризирани се с дегенерация на периферните алфа мотоневрони в предните рога на гръбначния мозък и двигателните ядра на черепномозъчните нерви, водещи до прогресираща мускулна слабост и атрофии. СМА е тежко заболяване, което в повечето случаи е животозастрашаващо. Най-честата форма на СМА, т.нар 5q СМА, е автозомно рецесивно (АР) заболяване, обусловено от мутации в гена, кодиращ протеина - survival motor neuron 1 (SMN1), локализиран върху дългото рамо на 5 хромозома (5q11.2-q13.3). На базата на клиничното си протичане и достигнатите моторни функции 5q СМА се класифицира в следните форми:

- СМА тип I, при която децата не могат да седят без опора (код по МКБ-10 G12.0 Детска спинална мускулна атрофия, 1 тип Werdnig-Hoffman)
- СМА тип II, при която децата могат да седят, но не могат да ходят (код по МКБ-10 G12.1 Други наследствени спинални мускулни атрофии II тип, III тип Kugelberg-Welander)
- СМА тип III, при която пациентите могат да ходят (код по МКБ-10 G12.1 Други наследствени спинални мускулни атрофии II тип, III тип Kugelberg-Welander)
- СМА тип IV с начало в зрялата възраст

СМА е водеща генетична причина за смърт при бебета и деца.

Основните клинични прояви на заболяването включват прогресираща мускулна слабост, в следствие загуба на алфа мотоневрони. Слабостта е винаги симетрична и по-изразена за проксималните мускули. Спектърът на тежестта варира от тежка генерализирана мускулна слабост и дихателна недостатъчност в неонаталния период при СМА тип 1 до лека проксимална мускулна слабост при тип 3 и тип 4. Мускулната слабост и мускулната хипотония на новородените с тип 1 СМА са ясно забележими още през първите 6 месеца. При тип 1 СМА, децата са напълно зависими от родителите си. Симптомите варират и оказват неблагоприятно въздействие върху пациентите със СМА (независимо от типа) и върху техните семейства.

Епидемиологични данни



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Съобщаваното разпространение на СМА при раждането (всички видове взети заедно) е сравнително последователно при проучванията, вариращо от 8,5 на 100 000 живородени до 10,3 на 100 000 живородени деца.

В рамките на български проект към Медицински Университет, гр. София „Съвременен подход за диагностика и проучване на невромускулни заболявания в България” и в сътрудничество с TREAT-NMD се създават български регистри на пациенти с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер, спинална мускулна атрофия и миотонична дистрофия. Регистрите се изработват от Националната генетична лаборатория и Неврологична клиника, УМБАЛ “Александровска”, гр. София. Участието в регистрите е доброволно след предоставяне на подробна информация на пациентите и техните близки. Целта на регистрите е включване в общи Европейски регистри за тези заболявания, по анонимен начин, с оглед проследяване на естествения ход на заболяванията, осигуряване на по-добри грижи за пациентите и възможности в близко бъдеще за включване в клинични проучвания за нови видове лечение. По експертни мнения и съгласно регистъра в България болните са 123, но той не е пълен, защото участието в него е доброволно.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на risdiplam са анализирани в три клинични проучвания.

Клинично проучване FIREFISH (част 1 и част 2, NCT02913482) с повишаване на дозата при кърмачета със СМА тип 1 на възраст от 1 до 7 месеца (по време на включването), за избор на доза за част 2 въз основа на безопасността, фармакокинетиката (PK) и фармакодинамиката (PD) и оценка на ефикасността на risdiplam при избраната доза.

Част 1 - При всички оценки се наблюдава устойчиво подобрене, подкрепящо ефикасността на risdiplam при СМА с начало в детска възраст (тип 1). След 12 месеца лечение 33% от всички пациенти в част 1 могат да седят без опора за 5 секунди, оценено от точка 22 от BSID-III, основна крайна точка за част 2 на FIREFISH. Пациентите също така постигат допълнителни ключови моторни умения, включително контрол на главата (43%), оценено от HINE-2, и седене без опора в продължение на 30 секунди (19%), оценено от точка 26 на BSID-III. Постигането и поддържането на ключови моторни умения по скалите HINE-2 и BSID-III се считат за клинично значими, тъй като бебетата придобиват способността да изпълняват основните двигателни умения, необходими за нормален живот. Актуализираните 16-месечни данни за лечение показват, че според оценката на HINE-2 48% от кърмачетата са в състояние да поддържат изправен контрол на главата, 33% седят самостоятелно, 10% са в състояние да се преобръщат, 10% са в



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



състояние да отскочат и 5% са в състояние да се изправят. Подобренията в оценката на CHOP-INTEND във времето се запазват.

Част 2 - След 12 месеца лечение основният анализ на част 2 има за цел да оцени ефикасността на risdiplam, измерен чрез дела на пациентите, седящи без подкрепа поне 5 секунди (съгласно точка 22 от BSID-III). Проучването постига своята първична крайна точка: на 12-тия месец 12 пациенти могат да седят без подкрепа за 5 секунди. Извършени са два анализа на чувствителността на първичната крайна точка, като и двата потвърждават резултатите от основния анализ. Допълнителни резултати от оценката на HINE-2 показват, че 78,0% от пациентите са класифицирани като респондери на ключови двигателни умения, определени като имащи поне 2 точки увеличение на способността за ритане (или максимален резултат) или увеличение с 1 точка за контрол на главата, преобръщане, седене или ходене. Този дял е значимо по-голям от предварително дефинирания праг. Лечението оказва положително въздействие върху крайните точки за преживяемост. На 12-ти месец 35 пациенти (85,4%) на risdiplam са живи без постоянна белодробна вентилация, което значимо надвишава очаквания дял при естествения ход на заболяването. По отношение на храненето делът на пациентите, получаващи risdiplam и които могат да се хранят през устата и да преглъщат на 12-ия месец, е съответно 82,9% и 87,8%. Като цяло резултатите от част 2 демонстрират постигане на ключови моторни етапи и подобрения в двигателната функция, които не се наблюдават при естествения ход на заболяването, както и подобрение на общата преживяемост и преживяемостта без събития.

Клинично проучване SUNFISH (част 1 и част 2, NCT02908685) за определяне на дозата при пациенти с тип 2 и тип 3 СМА за избор на доза за част 2 въз основа на безопасност, РК и PD и оценка на ефикасността на risdiplam при избраната доза.

Данните от Част 1 на проучването показват клинично значими подобрения във функционалните двигателни оценки. Подобренията в MFM 32 (Motor Function Measure) са наблюдавани при лечение с risdiplam, независимо от изходния резултат, продължителността на заболяването и възрастта. Пациентите със СМА обичайно се нуждаят от респираторна помощ по време на заболяването си. В това проучване тестовете за белодробна функция, като форсирания витален капацитет (FVC), показват стабилни стойности и липса на влошаване на дихателната функция след 12 месеца лечение с risdiplam, с 1.2% промяна спрямо изходното ниво на FVC при всички пациенти. Тази промяна е по-голяма при пациенти на възраст 2-11 години (2,3% промяна спрямо изходното ниво), отколкото при пациенти на възраст 12-25 години (0,4% промяна спрямо изходното ниво).

Промяната спрямо изходното ниво на общия резултат на MFM през месец 12 е по-голяма в част 1 на SUNFISH, отколкото в контролната група с външни контроли. Повече



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



от половината пациенти в част 1 на SUNFISH имат клинично значимо подобрене в общия резултат на MFM от 3 или повече точки в сравнение с приблизително 25% в групата с външни контроли. Тези резултати силно подкрепят терапевтичния ефект на risdiplam при пациенти със СМА с по-късно начало. Резултатите трябва да бъдат потвърдени с резултатите от основния анализ на част 2 на SUNFISH.

Част 2 на SUNFISH демонстрира статистически значими подобрения и клинично значими промени в резултатите при пациенти с тип 2 или пациенти с тип 3 СМА и невъзможност за самообслужване (на възраст 2-25 години), лекувани с risdiplam, в сравнение с плацебо. Първичната крайна точка е постигната и са наблюдавани значими резултати за ключови вторични крайни точки. Резултатите от първичния анализ на крайните точки показват, че промяната в MFM-32 от изходното ниво до 12 месеца е значимо по-голяма при пациентите, лекувани с risdiplam, отколкото тези, лекувани с плацебо. Резултатите от MFM-32 са подкрепени от значими резултати при оценката на RULM, която оценява функцията на горните крайници. Промяната в общия резултат на RULM от изходното ниво до 12-ти месец е значимо по-голяма при пациенти, лекувани с risdiplam, отколкото при тези, лекувани с плацебо. Сравнението на резултатите по SMAIS от обгрижващи лица и пациенти е в полза на risdiplam спрямо плацебо. Пациентите на risdiplam имат числено по-голяма промяна в общия резултат на SMAIS на горните крайници, отколкото пациентите, лекувани с плацебо.

Клинично проучване JEWELFISH (NCT03032172) за оценка на безопасността, поносимостта и РК/PD на risdiplam при възрастни, деца и кърмачета със СМА, предварително включени в проучването BP29420 (MOONFISH) или лекувани преди това с nusinersen, olesoxime, или onasemnogene abeparvovec-xioi. Понастоящем не могат да се правят заключения относно крайните точки за ефикасност поради ограничената продължителност на лечението с risdiplam за повечето пациенти (средно 3,0 месеца към 31 януари 2020 г.).

Данни за безопасност

При пациенти със СМА с начало в кърмаческа възраст най-честите нежелани реакции, наблюдавани в клиничните проучвания с risdiplam, са пирексия (48,4%), обрив (27,4%) и диария (16,1%). При пациенти със СМА с по-късно начало най-честите нежелани реакции, наблюдавани в клиничните проучвания с risdiplam, са пирексия (21,7%), главоболие (20,0%), диария (16,7%) и обрив (16,7%).

Данни за сравнителни алтернативи



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



В момента единствената терапевтично алтернатива е nusinersen и е избрана въз основа на насоките за лечение на СМА, съгласно Фармакотерапевтичното ръководство за лечение на неврологичните заболявания, обн. в ДВ, бр. 80 от 11.10.2019 г. Към момента nusinersen представлява единствения лекарствен продукт, одобрен за лечение на всички форми на 5q СМА и заплащан от НЗОК, но съществуват ограничения в начина на предписване на nusinersen. Лечението с nusinersen трябва да се започне колкото е възможно по-скоро след поставяне на диагнозата и е предназначен за интратекално приложение посредством лумбална пункция.

Предимства на здравната технология

Risdiplam е перорален, селективен SMN2 иРНК сплайсинг модификатор, предназначен да модулира алтернативния сплайсинг на SMN2, за да увеличи нивата на функционален SMN протеин. Чрез увеличаване на нивата на SMN протеина в централната нервна система и периферните тъкани, лечението с risdiplam може да превърне по-тежките СМА фенотипи в по-леки форми или да предотврати/забави прогресията на заболяването. Risdiplam може да доведе до по-висока обща преживяемост, липса на необходимост от изкуствена белодробна вентилация и по-високо двигателно развитие, отколкото алтернативни лекарствени продукти или най-добрата поддържаща терапия. Включването на risdiplam в терапевтичния алгоритъм на СМА се свързва:

- С лесно, удобно и безопасно приложение (перорално) на лекарствения продукт, водещо до по-добро придържане към терапията, за разлика от интратекалното приложение
- Със забавяне прогресията на заболяването, намаляване на необходимостта от изкуствена белодробна вентилация и по-високо двигателно развитие при пациентите със СМА Тип 1
- С посрещане на високо неудовлетворените нужди от терапия на пациентите със СМА
- Със спестен разход за НЗОК, тъй като risdiplam е единственият лекарствен продукт за лечение на СМА, който от 03.11.2020 г. е включен в „Програма за състрадателна употреба“ на ИАЛ за България, по която пациенти със СМА тип 1 или Тип 2 получават лечение с risdiplam

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Предоставена е информация за оценки на други държавни институции (NICE, G-BA и CADTH), които са в процес на изготвяне.

През 2021 г. е публикувано становище на HAS, Франция, което дава:

- Положително становище за реимбурсиране при лечение на спинална амиотрофия 5q при пациенти на възраст 2 месеца и повече с клинична диагноза СМА от тип 1, 2 и 3.
- Неблагоприятно становище за реимбурсиране при пациенти със СМА с клинична диагноза СМА от тип 4 и при предсимптомни пациенти.

Приложен анализ

Приложени са фармако-икономическите анализи разход-полезност с измерител на резултата години живот, съобразени с качеството (QALY) и разход-ефективност с измерител на резултата спечелени години живот (LYG). Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е до живот. Предвид хроничния характер на заболяването, продължителността на избраните времеви хоризонти е достатъчна, за да обхване всички важни различия в разходите и клиничните резултати между оценяваните терапии в дългосрочен план. Всички разходи и ползи в анализа са дисконтирани с 3,5% на годишна база. Приложен е модел на Марков. За сравнителна алтернатива са избрани Nusinersen и най-добри поддържащи грижи (BSC), което отразява клиничната практика в България и европейските и международните насоки. В България BSC включва медицински дейности за контрол на заболяването. Терапията с risdiplam е съпроводена с допълнителни разходи и с добавяне на години живот и на QALY спрямо BSC и nusinersen. От гледна точка на системата на здравеопазване в България терапията risdiplam не е рентабилна при сравнението ѝ с nusinersen при пациенти със СМА тип 1. Risdiplam доминира nusinersen с по-ниски разходи за лечение и по-високи стойности на придобити здравни ползи при пациенти със СМА тип 2 и 3. По-високите разходи за лечение с risdiplam при лечение на пациенти със СМА Тип 1 се свързва с клинично значимо подобрене на преживяемостта на пациентите спрямо BSC и спрямо nusinersen. Лечението с кандидатстващата терапия подобрява качеството на живот на пациентите при СМА тип 1 и тип 2 и 3. Приложеният анализ на чувствителността потвърждава направените изводи.

Анализи на подгрупи

В анализа не са включени подгрупи.

Разходи за оценяваната здравна технология



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



В анализа са включени разходите за лекарствена терапия с кандидатстващия продукт, за лечение с алтернативите, за приложение, за медицински дейности в зависимост от здравословното състояние - за хоспитализация, неинтензивна вентилация, оперативно лечение, за извънболнична специализирана медицинска помощ (прегледи), разходи през периода на последните дни от живота и за контрол на нежеланите събития.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за първата година е 25, а за петата е 95. Включването на Evrysdi в Позитивния лекарствен списък ще доведе до положително бюджетно въздействие в петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Спиналната мускулна атрофия е тежко инвалидизиращо и фатално протичащо заболяване, най-често започващо в детска възраст. То е най-честата причина за детска смъртност. Води до тежки двигателни и дихателни нарушения, както и до изразени деформации на гръбначния стълб. Лечението с Evrysdi е перорално, което дава възможност да се лекуват всички пациенти, вкл. и тези с тежка сколиоза.

В терапевтичния алгоритъм за лечение на пациенти със СМА тип 1 Evrysdi не се явява стойностно ефективна алтернатива спрямо Spinraza, тъй като инкременталното съотношение попада над прага на рентабилност. При пациенти със СМА тип 2 и 3 Evrysdi е доминантна спрямо Spinraza, като е съпроводена с по-висока стойност за QALY и LYG и по-ниски разходи. Очаква се приложението на лекарствения продукт Evrysdi при пациенти със СМА да доведе до допълнителни разходи за заплащащата институция в петгодишен период.