ПРОЕКТ

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: рисдиплам

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 22.02.2024

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 22.02.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів[1]:

ЕВРІСДІ, порошок для орального розчину, 1 пляшка містить 60 мг рисдипламу у формі порошка для орального розчину.

РП: UA/19668/01/01; термін дії з 29.09.2022 по 29.09.2027.

Виробник: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

Заявник: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ЕВРІСДІ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Risdiplam

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

діюча речовина: рисдиплам (risdiplam);

1 пляшка містить 60 мг рисдипламу;

1 мл відновленого розчину містить 0,75 мг рисдипламу;

допоміжні речовини: маніт (Е421); ізомальт (Е953); полуничний ароматизатор; кислота винна; натрію бензоат (Е211); поліетиленгліколь 6000; сахаралоза; кислота аскорбінова; динатрію едетат, дигідрат.

5) форма випуску:

[1] http://www.drlz.com.ua/

порошок для орального розчину, 1 пляшка містить 60 мг рисдипламу у формі порошка для орального розчину.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Оральний розчин препарату Еврісді повинен готувати медичний фахівець (тобто лікар або фармацевт) перед відпуском пацієнту.

Лікарський засіб Еврісді приймають перорально один раз на добу, приблизно в один і той же час щодня, використовуючи шприци для орального прийому для повторного використання, що надаються в упаковці. Рекомендована доза препарату Еврісді для лікування СМА визначається залежно від віку та маси тіла пацієнта.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

ЕВРІСДІ, порошок для орального розчину, 1 пляшка містить 60 мг рисдипламу у формі порошка для орального розчину.

РП: UA/19668/01/01; термін дії з 29.09.2022 по 29.09.2027.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Механізм дії. Рисдиплам є модифікатором сплайсингу попередника матричної РНК (пре-мРНК) гена виживання мотонейронів 2 (SMN2), розробленим для лікування СМА, спричиненої мутаціями хромосоми 5q, що призводять до дефіциту білка SMN. Функціональний дефіцит білка SMN є патофізіологічним механізмом СМА усіх типів.

Рисдиплам коригує сплайсинг SMN2, змінюючи баланс з виключення екзону 7 на включення екзону 7 в транскрипт мРНК, у результаті чого збільшується вироблення функціонального та стабільного білка SMN. Таким чином, рисдиплам лікує СМА завдяки підвищенню та утриманню функціонального рівня білка SMN. Рисдиплам рівномірно розподіляється по всіх частинах тіла, у тому числі в центральну нервову систему, проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр, і таким чином збільшуючи рівень білка SMN в центральній нервовій системі (ЦНС) та усьому організмі. Концентрація рисдипламу в плазмі крові та білка SMN в крові відображає розподіл та фармакодинамічні ефекти рисдипламу в таких тканинах, як головний мозок та м'язи.

Фармакотерапевтична група: засоби, що впливають на опорно-руховий апарат. Інші засоби, що застосовуються у разі патології опорно-рухового апарату. Код АТХ М09А Х10.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Лікування 5q-асоційованої спінальної м'язової атрофії (СМА) у пацієнтів віком від 2 місяців.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

Лікування 5q-асоційованої спінальної м'язової атрофії (СМА) у пацієнтів віком від 2 місяців.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямах розвитку сфери охорони здоров'я:

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 – 2025 роки» спінальна м'язова атрофія не відповідає стану, що віднесений до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 – 2025 роки, проте наявна незадоволена медична потреба у лікуванні пацієнтів із СМА II та III типів хворобо-модифікуючими лікарськими засобами в Україні[2].

СМА (МКХ-10 - G12) віднесено до "Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування", затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 №778[3].

Забезпечення доступу пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, до лікарських засобів, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування є однією із складових «Плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021–2026 роки». Метою цієї Концепції є зменшення смертності від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, до медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування, а також психологічного супроводу. Мета і цілі цієї Концепції відповідають Цілям сталого розвитку на 2016 – 2030 роки, затвердженим Порядком денним в галузі розвитку на Саміті ООН, що відбувся у вересні 2015 року в рамках 70-ї сесії Генеральної Асамблеї ООН[4].

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету:

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану):

СМА – це важке, інвалідизуюче і небезпечне для життя аутосомно-рецесивне спадкове захворювання, що протікає з ураженням рухових нейронів спинного мозку і порушенням функцій різних органів і систем та є основною генетично обумовленою причиною смерті немовлят та дітей молодшого віку.

[2] https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text
[3] https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text
[4] https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text

Встановлено, що СМА обумовлена зниженням рівня білка SMN (протеїну, що забезпечує виживання мотонейронів) через делеції або точкові мутації в гені виживання мотонейронів SMN1 в екзоні 7, що знаходиться на 5-й парі хромосом 5q13[5,6]. У здорових людей ген SMN1 забезпечує продукцію всього необхідного організму білка SMN. При СМА, у зв'язку з пошкодженням гену SMN1, організм хворого використовує лише резервний ген SMN2, на основі якого синтезується біля 90% низькофункціонального нестабільного білку SMN і тільки незначна кількість функціонально повноцінного білку SMN. Дефіцит білку SMN є критичним для виживання мотонейронів і негативно впливає на периферичні органи й тканини. Білок SMN в нормі експресується у всіх еукаріотичних клітинах і є присутнім як у їх ядрах, так і в цитоплазмі. Білок SMN впливає на численні клітинні процеси: підтримку цитоскелета й гомеостаз клітин, утворення рибонуклеопротеїну, сплайсинг матричної РНК (мРНК), транскрипцію і транспорт мРНК, виживанні клітин тощо. Тому при СМА спостерігається системність ураження. Низький рівень білка SMN призводить до порушення стану як ЦНС так і поперечносмугастих і дихальних м'язів, міокарда, кісткової і хрящової системи, кровоносних судин, імунної системи, печінки, підшлункової залози, інших внутрішніх органів[7].

Важливою особливістю СМА є великий спектр тяжкості клінічних проявів хвороби – від малосимптомних дорослих форм до захворювань новонароджених з неминучим, донедавна, летальним прогнозом. СМА не супроводжується когнітивними порушеннями[8,9].

При СМА розрізняють декілька типів перебігу. СМА типу I, або хвороба Вердніга-Гоффмана, маніфестує у віці до 6 місяців, діти дуже слабкі вже в перші місяці життя, мають значні труднощі з диханням і ковтанням, прогноз зазвичай негативний. СМА II типу дебютує в дитячому віці між 6 і 18 місяцями, можуть сидіти без сторонньої допомоги, однак вони ніколи не ходять самостійно. СМА III типу, що також згадується як хвороба Кугельберга - Валландера, має більш м'який перебіг, маніфестація захворювання після 18 місяців, пацієнти здатні сидіти, але не можуть стояти, ходити. СМА IV типу починається у дорослому віці. Класифікація пацієнтів за типами не може повною мірою охарактеризувати особливості людей, які страждають на СМА. Дослідження показують, що, хоча це захворювання має моногенне походження, наявність інших чинників, таких як генетичні і негенетичні модифікатори, може бути причиною того, що прояви різноманітні[10].

Об'єктивна оцінка клінічних симптомів і ступеня обмеження фізичної активності проводиться за моторними шкалами та дозволяє кількісно (у балах) оцінити ефективність лікування та реабілітаційних заходів, вказати зони їх

[5] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4756905/
[6] https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0671-8
[7] https://inj.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/832
[8] https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887899411003766
[9] https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960896601002747?via%3Dihub
[10]https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960896601002747?via%3Dihub

найближчого розвитку. У світі використовують кілька шкал для оцінювання рухової активності дітей зі СМА II та III типу.

Шкала оцінки рухової функції при нервово-м'язових захворюваннях (англ. 32-item Motor Function Measure, MFM32) - валідована шкала для використання у пацієнтів, що здатні сидіти та здатні ходити. Дозволяє оцінити ступінь прогресування захворювання, а також виявити динаміку на фоні лікування. Шкала MFM-32 має 32 пункти; використовується у дітей з 6 років (або раніше за умови розуміння і виконання дитиною інструкцій). Шкала MFM оцінює важкість і прогресію нервово-м'язових захворювань у 3 доменах: D1 - стояння та переміщення, D2 - аксіальна та проксимальна функція, D3 - дистальна рухова функція. Суму балів MFM зазвичай перетворюють на шкалу від 0 до 100. Здорова людина може отримати 100 балів, натомість, пацієнти зі СМА II та III типу без лікування ніколи не отримують оцінку вище 70 балів. Невеликі зміни моторної функції, оцінені за шкалою MFM32, можуть відповідати значному покращенню або зниженню здібності здійснювати елементарні дії із самообслуговування незалежно від вихідного бала. З огляду на прогресуючий характер СМА та свідчення пацієнтів про важливість стабілізації моторної функції, стабілізація рухових функцій або будь-яке поліпшення по MFM32 вважається важливим клінічним результатом. Поліпшення оцінки на ≥3 балів вважається значним клінічним досягненням, водночас, стабілізація або невелике покращення моторної функції, що вимірюється за допомогою MFM32 (зміна кількості балів за період спостереження ≥ 0), також високо цінується.

Функціональна рухова шкала Хаммерсміт (англ. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE), що складається з шкали HFMS (Hammersmith Functional Motor Scale) і окремих елементів шкали GMFM (Gross Motor Function Measure) використовується для оцінки ступеня обмеження активності у хворих зі СМА старших 5 років. Шкала складається з 33 пунктів де оцінюється можливість самостійно перевертатися, сидіти, тримати голову, вставати та лягати із положення сидячи, повзати, стояти, робити кроки, бігати і стрибати. Дослідження з валідації підтверджують використання HFMSE як важливого показника результату в клінічних дослідженнях СМА, оскільки окремі елементи та виявлені зміни мають достовірність і клінічну значущість для пацієнтів та осіб, які за ними доглядають. При природному перебігу СМА оцінки по цій шкалі демонструють такі тенденції: у дітей у віці до 5 – 7 років - бал збільшується, у дітей у віці 5 - 7 -15 років - бал знижується, у віці ≥15 років - темп зниження сповільнюється, показник стабілізується, що може викривляти справжню картину відповіді на терапію.

Модуль для оцінки верхніх кінцівок (англ. Revised Upper Limb Module, RULM), використовується для оцінювання моторної функції верхніх кінцівок у дітей та дорослих зі СМА, в тому числі при переході із амбулаторного стану (здатні ходити) в неамбулаторний (втрата здатності ходити). Оцінюються рухи в плечових та ліктьових суглобах, зап'ястку та кисті. Шкала складається з 20 розділів, максимально можлива кількість балів дорівнює 37. Показники шкали

відображають усвідомлені функціональні дії з повсякденного життя, що мають клінічне значення для пацієнтів, їх опікунів та клініцистів. Це - маніпуляції з предметами (втримати чашку, олівець, намалювати лінію, натиснути на кнопку, відкрити пластиковий контейнер), підняття та відведення в сторону руки, втримання ваги тощо. Пацієнти та особи, які доглядають за ними, повідомили, що невеликі покращення та стабілізація на RULM мають значний вплив на повсякденне життя.

З метою проведення аналізу ситуації в Україні та залученості пацієнтів/осіб, які доглядають за пацієнтами із СМА II та III типу уповноваженим органом надіслано лист з опитувальником до Громадської спілки "Орфанні захворювання України". За результатами опитування п'ятнадцяти пацієнтів із СМА та їх родин встановлено, що СМА сильно впливає на рухливість, самообслуговування, звичайну діяльність, біль, дискомфорт, тривогу та депресію. Поточні методи лікування відповідають потребам пацієнтів на всі 100% і хоча діти стають набагато сильніші після лікування, батьки надалі прагнуть, щоб діти могли самостійно себе обслуговувати, могли рухатись та ходити. Хворобо - модифікуючі лікарські засоби дають прогрес та покращення симптомів у хворих, тому очікується, що всі пацієнти, які мають діагноз СМА в Україні отримають належне лікування.

В рамках наданого заявником досьє на проведення державної ОМТ лікарського засобу рисдиплам розглядається для лікування наївних пацієнтів із СМА II типу та неамбулаторних пацієнтів III типу.

Заявником зазначено, що визначити точну поширеність та захворюваність на СМА за даними офіційної статистики в Україні не є можливим у зв'язку з об'єднанням даних по декільком захворюванням (спінальна м'язова атрофія, м'язові дистрофії та інші міопатії) у статистичному звіті Центру громадського здоров'я МОЗ України про контингенти дітей-інвалідів віком до 16 років, які проживають в районі обслуговування лікувально-профілактичного закладу, будинку дитини або інтернатному закладі, а також з відсутністю СМА у решті статистичних звітів Центру громадського здоров'я МОЗ України[11].

Проте в Україні існує недержавний реєстр хворих на СМА, який ведеться під егідою Харківського благодійного фонду «Діти зі СМА» (далі – ХБФ «Діти зі СМА»). Метою фонду є співпраця з державними органами для надання медичної допомоги, підтримки виконання Закону України про рідкісні захворювання в частині створення реєстрів пацієнтів, сприяння умов догляду та лікування хворих, розробки стандартів медичного обслуговування.

Для визначення цільової популяції відповідно до показання для застосування, за яким подавалось досьє, заявником було зроблено офіційний запит до фонду. Запит було сформовано таким чином, щоб побачити динаміку зміни кількості пацієнтів з діагнозом СМА II типу та СМА III типу протягом

[11] http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html

останніх 5-ти років, кількість пацієнтів, яким вперше було встановлено діагноз та смертність у відповідних групах, що наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Поширеність, захворюваність та смертність пацієнтів із СМА II та III типу

Критерій	Роки				
	2018	2019	2020	2021	2022
Кількість пацієнтів, що мають II тип	77	95	117	127	139
Кількість пацієнтів, яким вперше встановлено діагноз СМА II тип	5	4	9	4	3
Кількість пацієнтів з II типом, що померли внаслідок захворювання	1	2	1	0	0
Кількість пацієнтів, що мають III тип	18	26	44	55	64
Кількість пацієнтів, яким вперше встановлено діагноз СМА III тип	1	6	7	6	3
Кількість пацієнтів з III типом, що померли внаслідок захворювання	0	0	0	0	0

Для подальшого розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі з урахуванням визначеної цільової популяції, а саме наївні пацієнти із СМА II типу та неамбулаторні пацієнти із СМА III типу, заявником враховано наступне:

- кількість пацієнтів в Україні, які отримують нусінерсен, що становить 35 пацієнтів із СМА II та III типів, за даними директора ДЗ "Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи Міністерства охорони здоров'я України";
- припущення щодо структури розподілу пацієнтів, що отримують нусінерсен, відповідно до типу СМА за даними дослідження SUNFISH частина 2, що становить [redacted] СМА II типу та [redacted] СМА III типу. Кількість пацієнтів, яким показана терапія рисдипламом із СМА II типу - 114 пацієнтів, із СМА III типу - 54 пацієнти.
- кількість нових хворих із СМА II та III типів на 2023-2027 рр., на основі самостійно проведеного прогнозу народжуваності в Україні на основі даних Державної служби статистики та світових даних щодо частоти виникнення СМА II та III типу[12];
- кількість пацієнтів із СМА III типу, які втратили амбулаторний статус, тобто втратили здатність ходити (англ. loss of ambulation), за даними

[12] https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0671-8

дослідження Bladen and al.,[13] проведеному на підставі даних 24 національних реєстрів з охопленням українських пацієнтів із СМА III типу. Встановлено, що для України медіана втрати амбулаторності становить 40 місяців від початку хвороби, середній вік втрати амбулаторності – 9 років.

Заявником зазначено, що за даними ХБФ "Діти із СМА" з 2018 по 2022 роки не зареєстровано пацієнтів, які померли внаслідок СМА III типу. Також заявником зазначено, що для прогнозу смертності у когорті пацієнтів СМА II типу було прийнято рішення використати матрицю вірогідності станів з моделі Маркова.

Отже, розрахунок цільової когорти, а саме наївні пацієнти із СМА II типу та неамбулаторним СМА III типом, наведений в таблиці 2.

Таблиця 2. Розрахунок потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі

Популяція	Рік					
	2022	2023	2024	2025	2026	2027
СМА II	114	121	128	134	139	143
СМА III	54	60	66	71	75	79
СМА III неамбулаторні	41	45	50	56	61	66
СМА III амбулаторні	13	15	16	15	14	13
Нових СМА II	-	7	7	6	5	5
Нових СМА III	-	6	6	5	5	4
Цільова популяція без врахування смертності	155	166	178	190	201	210

Уповноваженим органом був проведений верифікаційний аналіз щодо розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі для визначеної заявником цільової популяції відповідно до рекомендацій настанови "Державна оцінка медичних технологій" СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова) та встановлено наступне. Враховуючи те, що за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України доступні об'єднані дані щодо спінальної м'язової атрофії, м'язових дистрофій та інших міопатій для дітей до 16 років, що унеможливлює виокремлення кількості пацієнтів із СМА, зокрема із СМА II та III типів, використання заявником показників поширеності за даними ХБФ "Діти із СМА", прогнозування захворюваності за світовими даними і Державної служби

[13] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24162038/

статистики України та врахування показника смертності на етапі аналізу впливу на бюджет є прийнятними.

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом були надіслані листи до клінічних фахівців з метою верифікації інформації щодо втрати амбулаторного статусу у пацієнтів із СМА III типу та відповідно середнього віку початку застосування хворобо-модифікуючої терапії. Спеціалісти КНП "Київська міська дитяча клінічна лікарня №1" зазначили, що середній вік початку прийому рисдипламу пацієнтами із СМА II та III типу - 5 років. Фахівці Національної дитячої спеціалізованої лікарні "Охматдит" (НДСЛ "Охматдит" МОЗ України) відмітили, що на сьогодні в Україні відсутній офіційний реєстр пацієнтів із СМА, тож і повноцінна інформація щодо початку терапії в Україні на сьогодні відсутня. Відповідно до світового досвіду, старт терапії відбувається максимально швидко від постановки діагнозу і за даними міжнародних публікацій це в проміжку від 2 до 25 років.

Отже, уповноважений орган приймає обраний заявником підхід до розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі, проте варто зауважити, що потреба охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі, розрахована заявником, залишається орієнтовною, оскільки статистичні дані саме пацієнтів із СМА в Україні відсутні.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів;

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчались:

Популяція (P, population): наївні пацієнти із СМА II типу та СМА неамбулаторного III типу типу європеоїдної раси віком від 2 років.

Втручання (I, intervention): лікарський засіб рисдиплам (risdiplam) порошок для орального розчину; 1 пляшка містить містить 60 мг рисдипламу; 1 мл відновленого розчину містить 0,75 мг рисдипламу.

Компаратор (C, comparator):

1) найкраща підтримуюча терапія;
2) нусінерсен (1 мл містить 2,4 мг нусінерсену, 1 флакон по 5 мл 12 мг нусінерсену, форма випуску – розчин для ін'єкцій, вводиться інтратекально болюсно протягом 1 – 3 хвилин)

Кінцеві точки (O, outcomes): показники моторної функції за шкалами: оцінки рухової функції при нервово-м'язових захворюваннях (англ. 32-item Motor Function Measure, MFM32), модуля для оцінки верхніх кінцівок (англ. Revised Upper Limb Module, RULM), функціональної рухової шкали Хаммерсміт (англ. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE). Небажані явища, відміна препарату.

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником зазначено, що згідно з Міжнародними рекомендаціями та світовою клінічною практикою, лікування

пацієнтів із СМА II та III типу полягає у використанні етіопатогенетичних хворобо-модифікуючих лікарських засобів та підтримуючої терапії разом.

Заявником було надано лист від клінічних фахівців Українського медичного центру реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи МОЗ України, в якому зазначено, що на підставі власного досвіду та аналізу досвіду колег з інших регіонів, можна зробити висновок, що найбільш вживаною медичною технологією лікування СМА II та III типів в реальній клінічній практиці в Україні є використання мультидисциплінарної допомоги та найкращої підтримуючої терапії, що включає в себе контроль симптоматики, профілактику ускладнень разом із забезпеченням психологічної підтримки і соціального супроводу і є основою для досягнення хорошої якості життя. Проте підтримуюча терапія при СМА не може змінити стан основного захворювання і має дуже обмежений вплив на покращення рухових функцій або взагалі не впливає на нього.

В той же час на сьогодні лікарський засіб нусінерсен зареєстровано в Україні та був закуплений за бюджетні кошти для лікування пацієнтів із СМА у м. Київ. За інформацією, наданою КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1» за програмою «Здоров'я киян», починаючи з листопада 2021 року та частково шляхом гуманітарної допомоги у 2022 році, препарат нусінерсен отримувало 9 дітей (24% від загальної кількості пацієнтів із СМА у м.Київ). 02.05.2023 опубліковано Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій для лікарського засобу нусінерсен, де рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу. Лікарський засіб нусінерсен вже активно використовується в світовій клінічній практиці та підлягає реімбурсації в різних країнах.

Таким чином, беручи до уваги клінічну практику в Україні та в світі, заявником було обрано для клінічного та фармакоекономічного аналізу дві наступні медичні технології порівняння: компаратор №1 - найкраща підтримуюча терапія; компаратор №2 - лікарський засіб нусінерсен.

Уповноваженим органом проведено верифікаційний аналіз вибору компараторів відповідно до рекомендацій Настанови та встановлено наступне.

На момент проведення державної ОМТ відсутні затверджені стандарти медичної допомоги, чинний уніфікований клінічний протокол лікування СМА в Україні. Відповідно до рекомендацій Національного консенсусу щодо діагностики, лікування та профілактики спадкових нервово - м'язових розладів, що розроблені за ініціативою Болгарського товариства нервово-м'язових захворювань та Болгарського товариства дитячої неврології, психіатрії та психології розвитку, 2021 (National consensus on diagnosis, treatment and prevention of hereditary neuromuscular disorders, 2021[14]) для лікування пацієнтів із СМА у світі є три лікарських засоби: онасемноген абепарвовен, нусінерсен та рисдиплам. В той же час, згідно рекомендацій Керівництва до міжнародних

[14]http://www.nevrologiabg.com/wp-content/uploads/2020/04/National-consensus-on-diagnosis-treatment-and-prevention-of-hereditary-neuromuscular-disorders.pdf

стандартів лікування СМА, 2017 (A Guide to the 2017 International Standards of Care for SMA[15]), незалежно від того чи отримує пацієнт медикаментозне лікування, найкраща підтримуюча терапія є основою для досягнення найкращої можливої якості життя.

За даними державного реєстру лікарських засобів в Україні зареєстровано 2 лікарських засоби, а саме рисдиплам та нусінерсен для лікування пацієнтів із СМА. Відповідно до наказу МОЗ України від 20.10.2023 № 1837 "Про внесення зміни до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 12 листопада 2021 року № 2521" пунктом 1 Наказу передбачено утворення переговорної групи з питань договорів керованого доступу та початок проведення переговорів для лікарського засобу нусінерсен.

У відповідь на лист-запит уповноваженого органу до закладів охорони здоров'я клінічні фахівці ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України", НДСЛ "Охматдит" МОЗ України та КНП "Київська міська дитяча клінічна лікарня №1" зазначають, що мають досвід застосування двох лікарських засобів рисдиплам та нусінерсен. На думку фахівців ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України", суттєвою перевагою рисдипламу є пероральний шлях введення, що дуже спрощує вирішення як медичних, так і організаційних питань. В той же час, багато хворих або їх піклувальників надають перевагу нусінерсену, оскільки він не потребує щоденного вживання і дотримання умов зберігання вдома. За даними фахівців НДСЛ "Охматдит" в Україні лікування СМА рисдипламом та нусінерсеном було розпочато влітку 2020 року: нусінерсен за кошти місцевих бюджетів, рисдиплам за програмою раннього доступу до лікування "Ліки зі співчуття". Наразі вибір препарату в Україні залежить суто від доступності до лікування та спроможності закупівель.

За даними електронної системи публічних закупівель Prozorro встановлено, що станом на 2021 рік Департаментом охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради було закуплено 21 флакон нусінерсену, у 2022 році - 16 флаконів, в 2023 році - 15 флаконів за напрямом "Лікарські засоби для хворих на спінальну м'язову атрофію".

За результатами проведеного аналізу встановлено, що найкраща підтримуюча терапія є поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні, в той же час нусінерсен наразі застосовується у невеликої кількості пацієнтів в Україні. Отже, враховуючи вищесказане, уповноважений орган вважає прийнятним вибір найкращої підтримуючої терапії як основного компаратора та вибір нусінерсену в рамках додаткового аналізу клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності.

[15] https://www.treatsma.uk/wp-content/uploads/2019/07/A-Guide-to-the-2017-International-Standards-of-Care-for-SMA.pdf

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу надана в досьє:

Як зазначено в досьє, для проведення порівняння клінічної ефективності лікарського засобу рисдиплам з найкращою підтримуючою терапією у пацієнтів зі СМА II та неамбулаторного III типів використано результати багатоцентрового, подвійного сліпого, рандомізованого, плацебо-контрольованого, фази III дослідження SUNFISH частина 2, NCT02908685 (публікації Mercuri et al., 2022[16] та Oskoui et al., 2023[17]).

Дослідження SUNFISH частина 2 (публікація Mercuri et al., 2022) III фази було багатоцентровим, рандомізованим, плацебо-контрольованим та подвійно засліпленим. Учасниками дослідження були пацієнти віком від 2 до 25 років із генетично підтвердженою 5q-СМА. Пацієнти були неамбулаторними (тобто не могли ходити без сторонньої допомоги на ≥10 м); могли самостійно сидіти (бал ≥1 за пунктом 9 вимірювання за шкалою моторних функцій MFM32); за підтримки однієї або двох верхніх кінцівок зберігати сидяче положення протягом 5 секунд; мали принаймні 2 бали у вхідному пункті модифікованої шкали RULM (тобто могли піднести 1 або 2 руки до рота, але не могли підняти 200 г ваги до рота), мали негативний тест на вагітність і погодились дотримуватись заходів щодо запобігання вагітності. Критеріїв виключення, пов'язаних із ступенем сколіозу, контрактурами, підтримкою годування або неінвазивною вентиляцією не було. Пацієнти були виключені з дослідження, якщо вони отримували SMN2-таргетну терапію або генну терапію. Відповідно до протоколу, всі пацієнти дотримувались чинних міжнародних рекомендацій щодо догляду пацієнтів із СМА.

Учасники були випадковим чином розподілені для отримання або рисдипламу або плацебо (в співвідношенні 2:1) і стратифіковані за віком (у віці 2-5 років, 6-11 років, 12-17 років і 18-25 років) за допомогою комп'ютеризованої інтерактивної (автоматизованої) системи відповіді. Рандомізовано 180 пацієнтів, з них 120 пацієнтів в групу рисдипламу та 60 пацієнтів в групу плацебо.

Дослідження мало одну первинну кінцеву точку та шість ключових вторинних кінцевих точок, що разом упорядковані у шість сімейств (англ. family) для забезпечення ієрархічного статистичного аналізу.

Первинна кінцева точка (сімейство 1) - зміна від базового рівня у балах за MFM32 на 12 місяці для рисдипламу у порівнянні з плацебо (вищі бали вказують на кращу рухову функцію). MFM32 містить 3 домени: D1 - стояння та переміщення, D2 - аксіальна та проксимальна функція, D3 - дистальна рухова функція.

Вторинними кінцевими точками були:

- частка пацієнтів, які досягли зміни від базового рівня у балах за MFM32 на ≥ 3 на 12 місяці для рисдипламу у порівнянні з плацебо (сімейство 2);

[16] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34942136/
[17] https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-023-11560-1

- зміна від базового рівня у балах за RULM на 12 місяць для рисдипламу у порівнянні з плацебо (сімейство 3);

- зміна від базового рівня у балах за HFMSE на 12 місяці для рисдипламу у порівнянні з плацебо, а також зміна від базового найкращого відсоткового прогнозованого значення в форсованій життєвій ємності легень (ФЖЄЛ) на 12 місяці для рисдипламу у порівнянні з плацебо (сімейство 4);

- зміна від базового рівня у балах по шкалі незалежності СМА (англ, SMA Independence Scale, SMAIS, повідомленій доглядальниками/пацієнтами, на 12 місяці для рисдипламу у порівнянні з плацебо (сімейство 5);

- частка пацієнтів, оцінених клініцистом як таких, що мають покращення, за шкалою клінічного загального враження про зміни (англ. Clinical Global Impression of Change, CGI-C) на 12-му місяці для рисдипламу у порівнянні з плацебо (сімейство 6).

Результати дослідження

Результат **первинної кінцевої точки** показав, що середня різниця між загальним балом за шкалою MFM32 на початку дослідження та через 12 місяців, обчислена методом найменших квадратів становила [redacted].

Результати **вторинних кінцевих точок** на 12 місяць дослідження наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Результати вторинних кінцевих точок на 12 місяць дослідження

Кінцева точка	Рисдиплам (n=120)	Плацебо (n=60)	Різниця між групами або OR (95% Cl)
Частка пацієнтів зі зміною бала за шкалою MFM32 ≥ 3 одиниці від базового рівня	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Зміна від базового рівня у балах за RULM	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Зміна від базового рівня у балах за HFMSE	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Зміна від базового рівня у балах за SMAIS	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Зміна від базового найкращого відсоткового прогнозованого значення ФЖЄЛ*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Оцінка за шкалою CGI-C	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* *оцінка була проведена для пацієнтів ≥ 6 років*

Заявником зазначено, що були досягнуті значні результати, що свідчать на користь рисдипламу для перших двох із шести ключових вторинних кінцевих точок в ієрархічному тестуванні (тобто сімейства 2 і сімейства 3). Більша частка осіб у групі рисдипламу мала покращення загального показника MFM32 на ≥ 3 балів від базового рівня, ніж у групі плацебо. Значна різниця також спостерігалася у зміні від базового рівня у балах за RULM між групами рисдипламу та плацебо. Для середньої зміни від базового рівня у балах за HFMSE не спостерігалося статистично достовірної різниці між групами, обчисленого методом найменших квадратів. Незначне зменшення найкращого відсоткового прогнозованого значення ФЖЄЛ на 12-му місяці спостерігалося в обох групах, однак статистичної різниці між групами рисдипламу і плацебо не було. Тим не менш, у групі рисдипламу відмічалось суттєве покращення рівня за шкалою SMAIS, про яке повідомляли доглядальники та пацієнти, порівняно зі зниженням балів в групі плацебо. Більша частка пацієнтів у групі рисдипламу покращила глобальне здоров'я, виміряне за шкалою CGI-C ніж у групі плацебо.

В досьє також надані результати дослідження SUNFISH частини 2 через 24 місяці спостереження, що описані в публікації Oskoui et al., 2023[18]. Після завершення 12-місячного періоду всі пацієнти були переведені на рисдиплам у заспіпленому режимі. Для пацієнтів, які спочатку приймали рисдиплам, результати на 12, 18 і 24 місяці були підсумовані. Для пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, скоригований вихідний рівень (визначений як останнє вимірювання перед першою дозою рисдипламу) використовувався для аналізу та підсумовувався результат на 12-му місяці лікування рисдипламом (тобто на 24-му місяці дослідження).

Отже, за результатами 24-місячного спостереження у пацієнтів, які спочатку отримували рисдиплам, середня зміна у балах за MFM32 на 24 місяць становила 1,8 (95% CI від 0,7 до 2,9). Загалом 58% пацієнтів відчули стабілізацію у балах за MFM32 (зміна ≥ 0), а 32% досягли покращення у балах за MFM32 на ≥ 3 після 24 місяців лікування рисдипламом.

Показники доменів MFM32 показали покращення через 24 місяці із середньою зміною від вихідного рівня 0,4 (95% CI від -0,1 до 1,0) у D1 (стояння та пересування), 1,1 (95% CI від - 0,8 до 3,0) у D2 (проксимальна та аксіальна

[18] https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-023-11560-1

функція) та 6,3 (95% CI від 4,2 до 8,3) у D3 (дистальна функція) у пацієнтів, рандомізованих для прийому рисдипламу через 24 місяці; приріст також спостерігався для комбінованих показників домену (D1 + D2 і D2 + D3). У 59% пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, відбулася стабілізація у балах за MFM32 (зміна ≥ 0) після 12 місяців лікування рисдипламом, а 16% продемонстрували покращення. Зміна від базового рівня у балах за MFM32 у цих пацієнтів становила 0,1 (95% від CI від - 0,7 до 0,8) для D1, - 0,3 (95% CI від - 2,2 до 1,5) для D2 та 2,0 (95% CI від 0,4 до 3,5) для D3 на 24 місяці.

За результатами оціненими за шкалою RULM пацієнти і в групі рисдипламу і в групі переходу з плацебо на рисдиплам досягли покращення через 24 місяці. 52% пацієнтів досягли значного поліпшення ≥ 2 в групі рисдипламу і 34% – в групі переходу з плацебо на рисдиплам. Моторна функція верхніх кінцівок продовжувала покращуватися між 12 і 24 місяцями: за 24 місяці середня зміна у балах за RULM від базового рівня в групі рисдипламу становила 2,8; 52% пацієнтів досягли клінічно значущого покращення у балах за RULM (≥2 балів від вихідного рівня) за 24 місяці.

Середня зміна від базового рівня у балах за SMAIS-ULM, звітованій доглядальниками, на 24 місяці спостереження склала 2,7 балів в групі рисдипламу і 1,6 балів в групі переходу з плацебо на рисдиплам. Середня зміна від базового рівня у балах за SMAIS-ULM, про який повідомляли пацієнти (тільки для пацієнтів 12 років і старше) становила 0,8 балів в групі рисдипламу і 0,6 балів у пацієнтів, які перейшли з плацебо на рисдиплам.

За результатами 24-місячного спостереження, заявником зроблено висновок, що лікування рисдипламом в широкій і клінічно неоднорідній популяції пацієнтів - дітей, підлітків і дорослих з пізнім початком СМА і різної тривалості захворювання призвело до продовження клінічно значущих успіхів в руховій функції. Це було продемонстровано поліпшеннями (32% пацієнтів) і стабілізацією (58% пацієнтів) у балах за MFM32 на 24 місяці і підтверджено прогресивним поліпшенням за RULM та SMAIS-ULM. Приріст рухової функції, що спостерігається після 12 місяців лікування рисдипламом, підтримувався або поліпшувався після 24 місяців, що підтверджує перевагу довгострокового лікування рисдипламом. Таким чином, результати Частини 2 дослідження SUNFISH демонструють клінічно значущі переваги рисдипламу для лікування дітей, підлітків та дорослих з СМА II та III неамбулаторного типу порівняно з відсутністю його використання.

Оцінку якості відповідних публікацій випробувань проведено за допомогою листа оцінки Національного інституту здоров'я та досконалості медичної допомоги Великої Британії (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) для рандомізованих клінічних досліджень[19] та встановлено, що частина 2 дослідження SUNFISH має низький ризик упередженості.

[19] https://www.nice.org.uk/process/pmg6/resources/the-guidelines-manual-appendices-bi-2549703709/chapter/appendix-c-methodology-checklist-randomised-controlled-trials

При проведенні **порівняльного аналізу клінічної ефективності рисдипламу та нусінерсену** заявником було зазначено, що оскільки не існує прямого (англ. head-to-head) порівняння рандомізованих контрольованих досліджень рисдипламу проти нусінерсену, згідно з вимогами Настанови та рекомендацій Cochrane, NICE та інших органів оцінки медичних технологій, розглянуто використання непрямого порівняння лікування (англ. indirect treatment comparison, ITC).

Для здійснення непрямого порівняння рисдипламу та нусінерсену при СМА II типу і неамбулаторного III типу було обрано 2 релевантні дослідження: SUNFISH частина 2 і рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване фіктивною процедурою, дослідження нусінерсену фази III CHERISH. Через велику гетерогенність факторів, які вважаються прогностично важливими для результату, таких як вік, вихідна моторна функція і наявність важкого сколіозу, стандартне дослідження Bucher ITC, що порівнює всю популяцію SUNFISH Part 2 з CHERISH, не може бути проведене. Тому для зменшення дисбалансу в модифікаторах ефекту між двома дослідженнями був обраний якірний підхід непрямого порівняння з коригуванням відмінностей (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC), що описано у публікації Ribero et al., 2021[20].

Після коригування відповідностей результати оцінювались за зміною від базового рівня у балах за RULM та зміною від базового рівня в балах за RULM > 2 балів. Заявником зазначено, що провести MAIC спільної кінцевої точки, а саме зміни від базового рівня у балах за HFMSE неможливо, оскільки припущення щодо порівнянності контрольних груп було порушено.

Оцінки відносної ефективності рисдипламу порівняно з нусінерсеном щодо результатів RULM через 12 місяців показали в цілому покращення, однак не виявили статистично значущої різниці між лікуваннями. Зміна від базового рівня в балах за RULM склала 3,3 бали для рисдипламу та 3,7 – для нусінерсену, частка відповідачів за RULM була 88% для рисдипламу та 66% для нусінерсену. Середня різниця у зміні від вихідного рівня: -0,49 (95% CI від -3,33 до 2,53); зміна від базового рівня в балах за RULM > 2 балів OR 2,64 (від 95% CI від 0 до 117,94). Результати непрямого порівняння представлено в таблиці 4.

Таблиця 4. Результати оцінки відносної ефективності рисдипламу порівняно з нусінерсеном за RULM

		MAIC по підгрупі SUNFISH[ч]				
Результат	**Компаратор (ДОСЛІДЖЕННЯ)**	**ESS**	**Зміна від базового рівня**		**Різниця з контролем**	**Середня різниця проти компаратора (95% ДІ)**
			Інтервенція	**Конт. група**		

[20] https://becarispublishing.com/doi/10.2217/cer-2021-0216

Зміна від базового рівня в загальній кількості балів за RULM	Рисдиплам (Підгрупа SUNFISH)	37,1	3,3	0,8	2,5	-0,49 (-3,33 до 2,53)*
	Нусінерсен (CHERISH)	126	3,7	0,7	3,0	Референтний
Результат	**Компаратор (ДОСЛІДЖЕННЯ)**	**ESS**	**Частка відповідачів**		**OR проти контролю**	**OR проти компаратора (95% ДІ)**
			Інтервенція	**Конт. група**		
Відповідачі за RULM¶	Рисдиплам (Підгрупа SUNFISH*)	37,1	88%	64%	4,1	2,64 (0-117,94)*
	Нусінерсен (CHERISH)	118	66%	56%	1,5	Референтний

[ч] Визначається як пацієнти з SUNFISH частина 2 у віці 2 - 9 років на скринінгу, з загальним рахунком HFMSE > 10 на базовому рівні і без важкого сколіозу.
** n =989/1000 успішних зразків початкового завантаження (метод bootstrap).*
¶ зміна від базового рівня в кількості балів за RULM > 2 балів.
OR >1 надає перевагу рисдипламу над компаратором.
ESS: Ефективний розмір вибірки

В досьє заявником зроблено висновок, що ефективність лікування рисдипламом пацієнтів з СМА II та III неамбулаторного типів віком 2–25 значно вища порівняно з плацебо і є порівняно ефективною з нусінерсеном щодо зміни від базового рівня в балах за RULM та зміни від базового рівня в балах за RULM > 2 балів.

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом проаналізовано інформацію надану в клінічному розділі досьє та встановлено наступне. Надані заявником результати дослідження SUNFISH частина 2 (публікація Mercuri et al., 2022[21]) порівняльної клінічної ефективності рисдипламу та найкращої підтримуючої терапії через 12 місяців лікування продемонстрували клінічну перевагу рисдипламу із статистично значущою різницею щодо зміни від базового рівня у балах за MFM32 обчисленої за методом найменших квадратів на [redacted]; частки пацієнтів зі зміною бала за шкалою MFM32 ≥ 3 від вихідного рівня [redacted] та зміни від базового рівня у балах за RULM [redacted], зміни від базового рівня у балах за SMAIS із статистично значущою різницею нескоригованого значення p, середня різниця в зміні на [redacted].

За даними звіту клінічного дослідження (англ. clinical study report), інформація з якого є конфіденційною, у таблиці 5 представлені результати

[21] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34942136/

субгрупового аналізу пацієнтів, які отримували рисдиплам порівняно з найкращою підтримуючою терапією, за зміною від базового рівня у загальній кількості балів за MFM32, RULM та HFMSE в залежності від віку, тяжкості захворювання, типу СМА, кількості копій гену SMN2.

Таблиця 5. *Результати субгрупового аналізу за MFM32, RULM та HFMSE*

Субгрупа	Категорія	MFM32 зміна балів (95%CI), P - value	RULM зміна балів (95%CI), P - value	HFMSE зміна балів (95%CI), P - value
Вік	2 - <6 років	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	6 -11	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	12 - 17	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	18 - 25	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Тяжкість захворювання*	≤ Q1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	>Q1 - ≤ Q3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	>Q3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Тип СМА	II тип	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	III тип	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Кількість копій гену SMN2	2 копії	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	3 копії	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	4 копії	[redacted]	[redacted]	[redacted]

***** *Тяжкість захворювання відповідає базовому балу MFM32 за квартилями (Q1=37,50, Q2=46,88 і Q3=54,17)*

Отже, за зміною від базового рівня загальної кількості балів за шкалою MFM32 рисдиплам порівняно з найкращою підтримуючою терапією демонструє клінічну перевагу із статистично значущою різницею у результаті у такої субгрупах пацієнтів як:

– [redacted];
– [redacted];
– [redacted];
– [redacted].

Варто зауважити, що результати субгрупових аналізів пацієнтів за зміною від базового рівня у загальній кількості балів за шкалою RULM дещо відрізняються від результатів за шкалою MFM32, а саме статистично значуща різниця у результаті на користь рисдипламу порівняно з найкращою підтримуючою терапією у пацієнтів [redacted]. Загалом за зміною від базового рівня у балах за шкалою HFMSE у всіх субгрупах (вік, тяжкість захворювання, тип СМА, кількість копій гену SMN2) різниця у результаті при застосуванні пацієнтами рисдипламу та найкращої підтримуючої терапії не була статистично значущою.

Результати 24-місячного спостереження продемонстрували стабілізацію рухових функцій або покращення клінічних симптомів як в групі пацієнтів, які попередньо отримували рисдиплам (тобто тривалість застосування рисдипламу 24 місяці) так і в групі пацієнтів, що попередньо отримували плацебо (тобто 12 місяців застосування плацебо, після чого перехід на застосування рисдипламу протягом наступних 12 місяців). Хоча визначеним компаратором у рамках проведення даної державної ОМТ було визначено найкращу підтримуючу терапію, результати 24-місячного спостереження у висновку представлено як додаткову інформацію.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження SUNFISH за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). У даному дослідженні вивчається чітко визначене клінічне питання, розподіл пацієнтів до груп лікування є рандомізованим, використано адекватний метод розподілу за допомогою комп'ютеризованої інтерактивної (автоматизованої) системи відповіді та приховування, шляхом зіставлення розчину плацебо та рисдипламу за кольором та смаком. Демографічні характеристики пацієнтів є співставними, всі учасники аналізувались в тих групах, до яких вони були рандомізовані. Загалом за 12 місяців спостереження із 120 пацієнтів з групи рисдипламу 3 пацієнтів припинили дослідження, 2 пацієнтів перейшли на нусінерсен, 1 пацієнт перейшов на невизначене лікування. З 60 пацієнтів групи плацебо 1 пацієнт припинив лікування та 1 перейшов на нусінерсен. Результати представлені за усіма визначеними кінцевими точками. Враховуючи вищесказане, уповноважений орган погоджується з встановленою заявником високою методологічною якістю дослідження.

Порівняння рисдипламу та нусінерсену відповідно до публікації Ribero et al., *2021*[22] *проведено з застосуванням підходу непрямого порівняння з коригуванням відмінностей (MAIC). Якірний підхід MAIC є методологічно обгрунтованим, після коригування відмінностей вхідні дані виглядають співставними, проте зменшення гетерогенності між групами пацієнтів рисдипламу та нусінерсену*

[22] https://becarispublishing.com/doi/10.2217/cer-2021-0216

призводить до зменшення кількості порівнюваних пацієнтів і зменшення потужності статистичних оцінок.

За результатами оцінки зміни від базового рівня в кількості балів за RULM > 2 балів рисдиплам продемонстрував перевагу у порівнянні з нусінерсеном (OR 2,64), проте довірчий інтервал (95% CI від 0 до 117,94) вказує на недостатню статистичну значущість різниці між групами.

Таким чином, враховуючи вплив корегування характеристик пацієнтів на статистичну потужність результатів, можливість проведення непрямого порівняння лише для двох кінцевих точок, а також на недостатню статистичну значущість різниці між групами, уповноважений орган погоджується з твердженням заявника про те, що за результатом оцінки відносної ефективності рисдипламу порівняно з нусінерсеном неможливо підтвердити або спростували клінічні переваги того чи іншого лікарського засобу.

Уповноваженим органом були надіслані листи із запитами до клінічних фахівців, які мають досвід застосування рисдипламу для аналізу клінічної ефективності заявленого лікарського засобу у пацієнтів України. Спеціалісти ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України" зазначають, що коректне співставлення ефективності рисдипламу та нусінерсену за власними спостереженнями неможливе, але обидва лікарські засоби ефективні. На практиці покращення симптомів спостерігається майже завжди, але важливо пам'ятати, що дія лікарського засобу проявляється припиненням загибелі існуючих мотонейронів, тому теоретично захворювання мало б просто перестати прогресувати. Час, через який можна побачити перші ознаки збільшення сили та витривалості, це кілька тижнів (2 - 4 тижні). Спеціалісти зауважують, що при тестуванні за стандартними функціональними шкалами у хворих на будь-якій стадії хвороби зазвичай зростає об'єм рухів в кінцівках, зростає сила м'язів тулуба – вони починають довше сидіти, уповільнюється розвиток сколіозу; якщо це хворий зі СМА III типу, який ходить, він покращує показники 6-ти хвилинного тесту ходіння і не втрачає здатність до самостійного пересування. Також хворі повідомляють про збільшення витривалості та полегшення дій з самообслуговування - чистка зубів, вмивання, одягання, прийом їжі і т.д.

У листі-відповіді від Громадської спілки "Орфанні захворювання України" зазначається, що батьки пацієнтів, хворих на СМА вважають, що лікування, яке є наразі в Україні, чудово підходить для дітей, вони стають сильнішими з кожним днем, впевненіше роблять деякі речі, починають ходити самостійно, стають активнішими. Лікування безперечно покращує стан та симптоми пацієнтів, у порівнянні із станом, що був до лікування.

Варто звернути увагу на короткий плацебо-контрольований період дослідження SUNFISH частина 2 (12 місяців) та дослідження CHERISH (15 місяців), що зумовлює невизначеність щодо довготривалої клінічної

ефективності рисдипламу порівняно із застосуванням найкращої підтримуючої терапії та нусінерсену при лікуванні пацієнтів із СМА, зокрема і в Україні.

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією представлені за результатами дослідження SUNFISH частина 2 та непрямого порівняння з коригуванням відмінностей MAIC для порівняння з лікарським засобом нусінерсен.

В таблиці 6 наведено побічні реакції (далі - ПР), зареєстровані дослідженні SUNFISH частина 2, період спостереження 12 місяців.

Таблиця 6. Побічні реакції, зареєстровані в дослідженні SUNFISH частина 2, період спостереження 12 місяців

Показник	**Рисдиплам (n = 120)**	**Плацебо (n = 60)**
Загальна кількість ПР	789	354
Загальна кількість пацієнтів, котрі мали ≥ 1 ПР	111 (93%)	55 (92%)
Загальна кількість пацієнтів, котрі мали ≥ 1 серйозних ПР	24 (20%)	11 (18%)
Загальна кількість летальних випадків	0	0
ПР, що повідомлялись найбільш часто*		
Інфекція верхніх дихальних шляхів	38 (32%)	18 (30%)
Назофарингіт	31 (26%)	15 (25%)
Пірексія	25 (21%)	10 (17%)
Головний біль	24 (20%)	10 (17%)
Діарея	20 (17%)	5 (8%)
Блювання	17 (14%)	14 (23%)
Кашель	17 (14%)	12 (20%)
Бронхіт	8 (7%)	10 (17%)
Серйозні ПР, що повідомлялись найбільш часто†		
Пневмонія	9 (8%)	1 (17%)
Гастроентерит	2 (2%)	2 (3%)
Бактеріємія	2 (2%)	0
Грип	2 (2%)	0
Пірексія	2 (2%)	0
Інфекції легенів	1 (1%)	1 (2%)
ПР, які повідомлялись на ≥5% частіше в групі рисдипламу, ніж у групі плацебо		

Пірексія‡	25 (21%)	10 (17%)
Діарея	20 (17%)	5 (8%)
Висип§	20 (17%)	1 (2%)
Виразки ротової порожнини і афтозні виразки	8 (7%)	0
Інфекції сечовивідних шляхів¶	8 (7%)	0
Артралгія	6 (5%)	0
Серйозні ПР, які повідомлялись на ≥5% частіше в групі рисдипламу, ніж у групі плацебо		
Пневмонія	9 (8%)	1 (2%)
Пацієнти з принаймні одним ПР		
ПР, пов'язані з лікуванням	16 (13%)	6 (10%)
ПР, пов'язані з лікуванням та які призвели до припинення терапії	0	0
ПР, пов'язані з лікуванням та які призвели до зміни дози або переривання терапії	0	0
Серйозні ПР, пов'язані з лікуванням, які призвели до припинення терапії	0	0
Загальна кількість пацієнтів, котрі мали ≥ 1 серйозне ПР, що призвело до зміни дози або переривання терапії	4 (3%)	2 (3%)
Серйозні ПР, пов'язані з лікуванням	0	0
ПР 3 - 4 класу	21 (18%)	8 (13%)
ПР зі смертельним результатом(тобто, 5 клас)	0	0
ПР, що призвели до тимчасового переривання терапії	8 (7%)	2 (3%)

**ПР відбулися у більш ніж 15% пацієнтів у будь-якій групі лікування.*
† *Події сталися у більш ніж одного пацієнта в будь-якій групі лікування.*
‡ *Включає в себе пірексію і гіперпірексію.*
§ *Включає макуло-папулярний висип, еритему, алергічний дерматит, еритематозний висип та фолікуліт.*
¶ *Включає в себе інфекцію сечовивідних шляхів і цистит.*

Заявником зазначено, що загалом, рисдиплам добре переносився протягом перших 12 місяців в частині 2 дослідження SUNFISH; жодних нових сигналів безпеки виявлено не було. Профіль ПР в групі рисдипламу був подібний до профілю, що спостерігається в групі плацебо.

За даними 24-місячного спостереження у досьє представлені результати для пацієнтів, які продовжили отримувати рисдиплам після 12-ти місячного

спостереження та тих, хто перейшов на рисдиплам після 12-місячного прийому плацебо. Профіль безпеки після 24 місяців спостереження показав, що у 91,7% пацієнтів, які продовжили отримувати рисдиплам була принаймні одна ПР. Серед пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, 91,7% мали принаймні одну ПР між 0 та 12 місяцем під час прийому плацебо. Після переходу на рисдиплам на 12-й місяць, 80,0% пацієнтів мали принаймні одну ПР між 12 і 24 місяцями. Загалом профіль безпеки після 24 місяців лікування відповідав результатам безпеки після 12 місяців лікування.

За результатами проведеного MAIC для порівняння рисдипламу з нусінерсеном (дослідження SUNFISH частина 2 і дослідження CHERISH) (таблиця 7) встановлено, що частка пацієнтів, у яких були виявлені будь-які серйозні ПР в групі плацебо у дослідженні SUNFISH, становила 24% до і 12% після коригування, порівняно з 29% у фіктивній контрольній групі дослідження CHERISH. Результати аналізів надали недостатньо доказів для того, щоб зробити конкретні висновки щодо відносної безпеки з точки зору ймовірності повідомлень про серйозні ПР між рисдипламом і нусінерсеном OR 4,32 (95% CI 0,88 - 37615888,28). Оцінки MAIC слід інтерпретувати з обережністю, оскільки верхня межа CI вказує на нестабільність результатів.

Таблиця 7. Результати аналізу безпеки на будь - яку серйозну ПР в дослідженнях SUNFISH частина 2 і CHERISH за проведеним MAIC

	MAIC у підгрупі SUNFISH[ϟ]				
Компаратор (ДОСЛІДЖЕННЯ)	**ESS**	**Частка пацієнтів з будь-яким серйозним ПР**		**OR проти контролю**	**OR проти компаратора (95% CI)**
		Інтервенція	**Конт. група**		
Рисдиплам (Підгрупа SUNFISH)	34.2	24%	12%	2.2	4.32 (0.88 - 37615888,28)[£]
Нусінерсен (CHERISH)	126	17%	29%	0.5	Референтний

[ϟ]*Пацієнти з SUNFISH частина 2, віком 2-9 років на скринінгу, з загальним балом HFMSE > 10 років на базовому рівні та без тяжкого сколіозу.*
[£]*n = 988/1000 успішних зразків початкового завантаження (метод bootstrap).*

Отже, результат аналізу безпеки рисдипламу у порівнянні із плацебо дослідження SUNFISH частина 2 (публікація Mercuri et al., 2022[23]) через 12 місяців спостереження показав, що загальна кількість ПР спостерігалась у 789 пацієнтів групи рисдипламу та у 354 пацієнтів групи плацебо. При цьому відсоток пацієнтів, які мали принаймні 1 ПР та принаймні 1 серйозну ПР були однаковими. Летальних випадків не було в обох групах дослідження. Серед ПР, які повідомлялись у більш ніж 15% пацієнтів в обох групах дослідження були: інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, пірексія, головний біль, діарея, блювання, кашель, бронхіт. ПР, які повідомлялись на ≥5% частіше в групі рисдипламу, ніж у групі плацебо були пірексія, діарея, висип, виразки ротової порожнини і афтозні виразки, інфекції сечовивідних шляхів, артралгія, при цьому серйозними ПР, які повідомлялись на ≥5% частіше в групі рисдипламу, ніж у групі плацебо були пневмонія, ПР 3 - 4 класу та ПР, що призвели до тимчасового переривання терапії.

Результати аналізу безпеки через 24 місяці спостереження показали подібний профіль безпеки 12-місячному спостереженню та представлені у висновку як додаткова інформація.

За результатами проведеного MAIC встановлено, що профіль безпеки є порівнюваним між рисдипламом та нусінерсеном, проте враховуючи гетерогенність, яку не вдалось повноцінно скоригувати статистичними методами, уповноважений орган погоджується із заявником щодо неможливості підтвердити або спростувати наявність переваг щодо профілю безпеки того чи іншого лікарського засобу.

Спеціалісти ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України" зазначають, що досвід використання нусінерсену в інституті обмежений 5 хворими, 1 роком спостереження та віковою групою старше 10 років, яка менш чутлива до лікування. Проте досвід використання рисдипламу є досить значним як за кількістю хворих і за часом спостереження, так і при різних типах СМА і в різних вікових групах. Обидва лікарські засоби добре переносяться, не було жодного випадку небажаних явищ, які можна було б пов'язати саме з лікарським засобом.

Рисдиплам не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ**, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)[24].

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України рисдиплам не включений до **чинного 15 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 16.06.2023 № 1102)[25].

[23] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34942136/
[24] https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists
[25]https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-16062023--1102-pro-zatverdzhennja-p%e2%80%99jatnadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti

За даними реєстру медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні чинні клінічні протоколи та стандарти медичної допомоги для лікування пацієнтів із СМА II та III типів[26].

Уповноважений орган зауважує, що відповідно до наказу МОЗ України від 18.08.2020 № 1908 "Про утворення та затвердження персональних складів мультидисциплінарних робочих груп з розробки галузевих стандартів медичної допомоги " зі змінами від 3 квітня 2023 року затверджено персональний склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою: "Прогресуючі м'язові дистрофії: спінальна м'язова атрофія, м'язова дистрофія Дюшена".

В досьє надано **рекомендації Національного консенсусу щодо діагностики, лікування та профілактики спадкових нервово - м'язових розладів**, що розроблені за ініціативою Болгарського товариства нервово-м'язових захворювань та Болгарського товариства дитячої неврології, психіатрії та психології розвитку, 2021 (National consensus on diagnosis, treatment and prevention of hereditary neuromuscular disorders, 2021[27]). В консенсусних рекомендаціях зазначено, що лікування та спостереження за пацієнтами із СМА вимагає мультидисциплінарного підходу. Першим препаратом генної терапії для лікування 5q-СМА є Золгенсма, МНН онасемноген абепарвовен (за даними Державного реєстру лікарських засобів не зареєстрований в Україні). Нусінерсен - це перший препарат, який дозволений для лікування всіх форм 5q-СМА (в грудні 2016 року Агентством по контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration, FDA) та травні 2017 року Європейською медичною агенцією (European medicines agency, EMA)). Пероральний лікарський засіб рисдиплам показаний для лікування всіх типів 5q-СМА у пацієнтів віком 2 місяців і старше. Для початку терапії рисдипламом пацієнти повинні мати генетично підтверджену 5q-СМА в результаті мутації в гені SMN1, застосовувати стандарти догляду для пацієнтів із СМА, пацієнти із СМА II та III типів повинні мати принаймні 2 копії гена SMN2 та не залежати від допоміжної вентиляції легень або кисню - SAO2 > 96%.

Також у досьє надано **Консенсусні рекомендації угорського товариства клінічної нейрогенетики щодо лікування дорослих пацієнтів із СМА, 2021.[28]** Згідно цих рекомендацій рисдиплам є одним із препаратів замісної генної терапії, що являється модифікатором сплайсингу гена SMN2. Рекомендації консенсусу не акцентують на виборі конкретного хворобо-модифікуючого лікарського засобу для лікування СМА.

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

[26] https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/
[27] http://www.nevrologiabg.com/wp-content/uploads/2020/04/National-consensus-on-diagnosis-treatment-and-prevention-of-hereditary-neuromuscular-disorders.pdf
[28] http://real-j.mtak.hu/15078/7/ISZ%202021_3_4_egybefuzott_hirdnelkul.pdf

Для оцінки ефективності витрат рисдипламу порівняно з найкращою підтримуючою терапією та нусінерсеном заявником використано метод "витрати-ефективність", в якому оцінювалися додані роки життя (LYG), та метод "витрати-користь", в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування рисдипламу. Заявником вибір методів фармакоекономічного аналізу було обґрунтовано наявністю показників корисності (індексу якості життя за EQ-5D) для кожного стану.

Звертаємо увагу, що наявність показників корисності не є обґрунтуванням вибору методу фармакоекономічного аналізу, оскільки він визначається, перш за все, наявністю порівняльних клінічних переваг заявленого лікарського засобу над компаратором, що визначається на етапі аналізу клінічної ефективності та безпеки. Однак обрані заявником методи фармакоекономічного аналізу «витрати-ефективність» та «витрати-користь» є прийнятними з огляду на статистично значущу різницю щодо зміни від базового рівня у балах за MFM32, частки пацієнтів зі зміною бала за шкалою MFM32 ≥ 3 від вихідного рівня та зміни від базового рівня у балах за RULM для рисдипламу в порівнянні з найкращою підтримуючою терапією.

Враховуючи те, що за результатами порівняльного аналізу клінічної ефективності та безпеки рисдипламу порівняно з нусінерсеном неможливо підтвердити або спростували клінічні переваги того чи іншого лікарського засобу з огляду на недоліки проведеного непрямого порівняння, вибір методів «витрати-ефективність» та «витрати-користь» для проведення фармакоекономічного аналізу є прийнятним, оскільки він дозволяє більш комплексно оцінити усі наявні дані щодо клінічної ефективності, показників корисності та витрат на рисдиплам і нусінерсен.

Фармакоекономічний аналіз заявником було проведено на основі глобальної моделі, адаптованої відповідно до локальних умов України. Фармакоекономічні розрахунки методом витрати-ефективність та витрати-користь базуються на моделі Маркова з місячними циклами. Структура фармакоекономічної моделі передбачає 6 станів: «не сидить», «сидить з підтримкою», «сидить без підтримки», «стоїть», «ходить» та «смерть». Заявником зазначено, що покращення пацієнтом рухових показників є послідовним, тому модель визначена таким чином, щоб переміщення між несуміжними станами здоров'я були заборонені. Початковий вік пацієнтів у моделі становить 10 років, що відповідає базовим характеристикам пацієнтів, які прийняли участь в основному дослідженні SUNFISH, а часовий горизонт – 85 років. У фармакоекономічній моделі показники витрат та ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. В модель включені лише прямі медичні витрати.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 8.

Таблиця 8. Результати фармакоекономічного аналізу рисдипламу за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	*Оцінювана технологія:* найкраща підтримуюча терапія+рисдиплам *Компаратор:* 1) найкраща підтримуюча терапія 2) найкраща підтримуюча терапія+нусінерсен Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: наївні пацієнти зі СМА II та III неамбулаторного типу
		Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).
		Часовий горизонт моделювання становить 85 років. Початковий вік пацієнтів у моделі складає 10 років, що відповідає базовим характеристикам пацієнтів, які прийняли участь основному дослідженні SUNFISH (частина 2).
		Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.
		Дані щодо ефективності та безпеки: для порівняння рисдипламу з плацебо дані були взяті з дослідження SUNFISH (*Mercuri et. al., 2023*[29]), дані для порівняння рисдипламу та нусінерсену були отримані відповідно до самостійно проведеного заявником непрямого порівняння рандомізованих контрольованих досліджень з частини 2 SUNFISH (2*Mercuri et. al., 2023, Oskoui, et. al., 2021*[30]) та CHERISH (*Mercuri E, et. al., 2018*)[31]. Дані щодо корисності: SUNFISH (частина 2). Якість життя людини, яка доглядає за хворим, була взята за даними *DCE study, 2020*[32]. Дані щодо смертності: для пацієнтів зі СМА II типу були взяті об'єднані дані з шести публікацій *Chung et. al., 2004*[33], *Farrar et. al., 2013*[34], *Ge et. al., 2012*[35], *Mannaa et. al., 2009*[36], *Petit et. al., 2011*[37],

[29] Mercuri E, et al. 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 Jul;30(7):1945-1956. doi:10.1111/ene.15499.https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.15499

[30] Oskoui M, et al. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). J Neurol. 2023 May;270(5):2531-2546. doi: 10.1007/s00415-023-11560-1. Epub 2023 Feb 3. Erratum in: J Neurol. 2023 Apr 18;: https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-023-11560-1

[31] Mercuri E, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2018 Feb 15;378(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1710504. PMID: 29443664. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1710504?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

[32]Siu H. Lo et al. Preferences and Utilities for Treatment Attributes in Type 2 and Non-ambulatory Type 3 Spinal Muscular Atrophy in the United Kingdom PharmacoEconomics. 2021. Vol. 40, S1. P. 91–102. doi:10.1007/s40273-021-01092-9 PMID: 34658007. https://doi.org/10.1007/s40273-021-01092-9

[33] Chung BH, Wong VC, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. Pediatrics. 2004;114(5):e548-53. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15492357/

[34] Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. J Pediatr. 2013;162(1):155-9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22809660/

[35] Ge X, Bai J, Lu Y, Qu Y, Song F. The natural history of infant spinal muscular atrophy in China: a study of 237 patients. J Child Neurol. 2012;27(4):471-7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9810274/

[36] Mannaa MM, Kalra M, Wong B, Cohen AP, Amin RS. Survival probabilities of patients with childhood spinal muscle atrophy. J Clin Neuromuscul Dis. 2009;10(3):85-9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19258855/

[37] Petit F, Cuisset JM, Rouaix-Emery N, Cances C, Sablonniere B, Bieth E, et al. Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy: a retrospective study of 103 patients. Muscle Nerve. 2011;43(1):26-30. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21171094/

		Zerres et. al., 1997[38]. Для пацієнтів зі СМА III типу було застосовано показники смертності серед звичайної когорти відповідної вікової групи в Україні[39]. За результатами економічної оцінки у межах 85-річного горизонту моделювання було отримано наступні результати: - 19,59 LYG з додаванням рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії, 19,22 LYG для найкращої підтримуючої терапії та 19,45 LYG з додаванням нусінерсену до найкращої підтримуючої терапії; - 22,09 QALY з додаванням рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії, 20,22 QALY для найкращої підтримуючої терапії та 21,77 QALY з додаванням нусінерсену до найкращої підтримуючої терапії. Додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії забезпечує для наївних пацієнтів зі СМА II та III неамбулаторного типу додаткові 0,37 LYG та 1,87 QALY порівняно з найкращою підтримуючою терапією і 0,14 LYG та 0,32 QALY порівняно з додаванням нусінерсену до найкращої підтримуючої терапії, враховуючи дисконтування.
3	Розрахунок витрат	Категорії витрат, що включені в модель: - витрати на ЛЗ для специфічної патогенетичної терапії СМА II та III типів; - витрати на процедуру введення специфічних патогенетичних ЛЗ; - витрати на НПТ; - витрати на лікування побічних реакцій. Витрати на рисдиплам визначались відповідно до конфіденційної цінової пропозиції, запропонованої заявником, яка становить [redacted] грн за пляшку 60 мг, що на [redacted] нижче за задекларовану оптово-відпускну ціну, яка становить 221 037,30 грн (наказ МОЗ від 19.01.2021 №72). Лікування рисдипламом продовжують протягом усього життя. Витрати на застосування лікарського засобу за цикл становлять [redacted] грн, а на рік – [redacted] грн. Витрати на НПТ визначено відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 27.12.2022 року «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році»[40], наказу Міністерства соціальної політики №1208 від 06.08.2019 "Про організацію забезпечення окремих категорій населення допоміжними засобами реабілітації

[38] Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. J Neurol Sci. 1997 Feb 27;146(1):67-72. https://doi.org/10.1016/S0022-510X(96)00284-5

[39] http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2022/publ2022.asp

[40]Постанова Кабінету міністрів України від 27 грудня 2022 р. №1464 "Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році": https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1464-2022-%D0%BF#Text

		(технічними та іншими засобами реабілітації)"[41] та цін за даними системи публічних закупівель Prozorro. Ціна нусінерсену, отримана за даними електронної системи публічних закупівель, становить 2 628 292,76 грн[42]. Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (рисдиплам) на горизонт моделювання 85 років із дисконтуванням 3%: [redacted] грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння №1 (найкраща підтримуюча терапія) на горизонт моделювання 85 років з дисконтуванням 3%: [redacted] грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння №2 (нусінерсен) на горизонт моделювання 85 років з дисконтуванням 3%: [redacted] грн. Різниця витрат у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією: [redacted] грн. Різниця витрат у порівнянні з нусінерсеном: [redacted] грн (заощадження).
4	Результати	Інкрементальний показник ефективності витрат ICER: - [redacted] грн ICER/LYG та [redacted] грн ICER/QALY порівняно з найкращою підтримуючою терапією; - порівняно з нусінерсеном рисдиплам є домінуючою технологією (більш ефективною та менш витратною).
		Аналіз чутливості Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо. Однофакторний аналіз було здійснено шляхом зміни 109 вхідних параметрів на +/-49% та у межах довірчих інтервалів для клінічних показників. При проведенні однофакторного аналізу чутливості показник ICER для рисдипламу у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією знаходився в межах від [redacted] грн/QALY до [redacted] грн/QALY та був найбільш чутливим до зміни імовірності переходу зі стану «сидить без підтримки» в стан «сидить з підтримкою» для найкращої підтримуючої терапії. При проведенні однофакторного аналізу чутливості показник ICER для рисдипламу у порівнянні з нусінерсеном знаходився в межах від [redacted] грн/QALY до [redacted] грн/QALY та був найбільш чутливим до зміни відносного ризику для нусінерсену та рисдипламу для імовірності переходу зі стану «не сидить» в стан «сидить з підтримкою».

[41]Наказ Міністерства соціальної політики України від 06 серпня 2019 р.№1208 "Про організацію забезпечення окремих категорій населення допоміжними засобами реабілітації (технічними та іншими засобами реабілітації)": https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1003-19#Text
[42]https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2023-05-04-013090-a

5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності і витрат	При побудові моделі було зроблено кілька припущень: - пацієнти прогресують від однієї рухової віхи до наступної послідовно, у пацієнтів немає можливості «пропустити» стан здоров'я для прогресу/регресу; - показники рухової функції, що визначались за шкалою MFM32 кожні 4 місяці під час дослідження, є репрезентативними для щоденної рухової функції; - частка побічних реакцій пов'язаних з хворобою/лікуванням є постійною для всіх станів здоров'я; - потреба у лікуванні рисдипламом триватиме пожиттєво; - прихильність пацієнта до лікарського засобу становить 100% протягом усього життя; - ймовірність припинення лікування рисдипламом базувалась на основі думки експертів, оскільки було лише кілька припинень, як показано в дослідженні SUNFISH, і всі вони були пов'язані з появою (відшкодуванням) нусінерсену на момент дослідження; - відносна ефективність нусінерсену порівняно з рисдипламом за шкалою RULM еквівалентна ефективності прогресування рухової функції, яка пов'язана з переходом до станів здоров'я, визначених за шкалою MFM32.

Отже, за розрахунками заявника додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії забезпечує додаткові 0,37 LYG та 1,87 QALY порівняно з найкращою підтримуючою терапією і 0,14 LYG та 0,32 QALY порівняно з додавання нусінерсену до найкращої підтримуючої терапії для наївних пацієнтів зі СМА II та III неамбулаторного типу, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії ([redacted] грн) є на [redacted] грн більшими порівняно із сукупними витратами на найкращу підтримуючу терапію ([redacted] грн) та на [redacted] грн меншими порівняно з додаванням нусінерсену до найкращої підтримуючої терапії ([redacted] грн).

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при додаванні рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії для наївних пацієнтів зі СМА II та III неамбулаторного типу порівняно з найкращою підтримуючою терапією становить [redacted] грн на рік доданого життя (LYG) та [redacted] грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY).

За умовою використання додатковий сценарію порівняння з нусінерсеном рисдиплам є більш ефективним та менш витратним, тобто є домінуючою технологією.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом

на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022[43].

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

1. В досьє зазначено, що найкраща підтримуюча терапія для пацієнтів зі СМА II та III неамбулаторного типу включає перебування хворого під постійним доглядом доглядача, амбулаторним та періодично стаціонарним наглядом педіатра, невролога, гастроентеролога, хірурга-ортопеда без специфічного патогенетичного лікування. За умови повного виключення показників корисності доглядача із розрахунків ICER/QALY для рисдипламу у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією зросте майже у два рази.

Також варто зауважити, що за припущенням заявника у разі смерті пацієнта показник корисності доглядача буде дорівнювати нулю, що еквівалентно стану смерті доглядача. Значення ICER/LYG буде сталим за використання будь-якої кількості доглядачів у розрахунках.

2. Хоча в досьє і вказано, що початковий вік у моделі становить 10 років, що відповідає базовим характеристикам пацієнтів, які прийняли участь основному дослідженні SUNFISH, проте варто прийняти до уваги, що відповідно до другої частини SUNFISH застосування рисдипламу демонструє кращу ефективність у пацієнтів [redacted], що може вплинути на кінцеві результати моделювання ICER на LYG та QALY.

3. Оскільки в підпункті 2 пункту 3 Висновку зазначено, що при непрямому порівнянні з коригуванням відмінностей (MAIC) рисдипламу та нусінерсену не можливо спростувати чи підтвердити клінічну перевагу одного чи іншого лікарського засобу через вплив коригування характеристик пацієнтів на статистичну потужність результатів та гетерогенність, яку не вдалось повноцінно скоригувати статистичними методами, потрібно з обережністю інтерпретувати отримані значення фармакоекономічного аналізу при порівнянні рисдипламу та нусінерсену.

4. В аналізі чутливості витрат заявник не включив ціну нусінерсену до параметрів, що мають вплив на інкрементальний показник ефективності витрат, однак було встановлено, що показник ICER є чутливим до зміни ціни нусінерсену, і при зміні ціни нусінерсену на обраний заявником у досьє відсоток зміни вхідних параметрів, а саме на +/-49%, ICER буде знаходитись у межах від -[redacted] грн/QALY до [redacted] грн/QALY за результатами аналізу "витрати-користь" та від [redacted] грн/LYG до [redacted] грн/LYG за результатами аналізу "витрати-ефективність".

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

[43]https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії порівняно найкращою підтримуючою терапією та додавання нусінерсену до найкращої підтримуючої терапії на підставі незмодельованих недисконтованих прямих медичних витрат.

Розрахунок кількості пацієнтів, що було здійснено заявником, було представлено у пункті 3.1 даного висновку. Оскільки прогноз смертності залежить від терапії, яку отримують пацієнти, для розрахунку смертності було використано матрицю вірогідності станів з моделі Маркова.

Для спрощення розрахунків заявником було умовно прийнято, що всі пацієнти мають масу тіла більше 20 кг, і, відповідно, для аналізу використано дозування 5 мг/добу.

Результати аналізу впливу на показники бюджету додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії порівняно із найкращою підтримуючою терапією для лікування наївних пацієнтів зі СМА II та III неамбулаторного типу представлено у таблиці 9.

Таблиця 9. Результати аналізу впливу на показники бюджету додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії порівняно із найкращою підтримуючою терапією для лікування наївних пацієнтів зі СМА II та III неамбулаторного типу

	Рік				
	2023	**2024**	**2025**	**2026**	**2027**
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування*	166	178	190	201	210
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують найкращу підтримуючу терапію**	166	176	187	195	202
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати рисдиплам	0	0	0	0	0

Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують найкращу підтримуючу терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати рисдиплам**	166	176	187	195	203
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без втручання, грн	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом, грн	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- з них витрати на рисдиплам, грн	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Додатковий вплив на бюджет, грн	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*Кількість зазначена без урахування показників смертності

**Кількість зазначена з урахуванням показників смертності в залежності від обраної терапії

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету порівняно з найкращою підтримуючою терапією, при застосуванні сценарію додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії, тобто повного переходу на додавання нової медичної інтервенції, додатковий вплив на бюджет становитиме [redacted] грн у перший (2023) рік терапії, і, враховуючи виживаність та приріст популяції, буде постійно зростати та становитиме [redacted] грн на п'ятий (2027) рік терапії. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при додаванні рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом 5 років буде великим (більше 100 млн грн).

При додаванні рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом 5 років перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [redacted]-[redacted] разів, залежно від року прогнозування.

Також заявником було додатково надано змодельований сценарій аналізу впливу на бюджет додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії порівняно з додаванням нусінерсену до найкращої підтримуючої терапії. Результати впливу на показники бюджету рисдипламу порівняно із нусінерсеном для лікування наївних пацієнтів зі СМА II та III неамбулаторного типу було представлено у таблиці 10.

Таблиця 10. Результати аналізу впливу на показники бюджету рисдипламу порівняно із нусінерсеном для лікування наївних пацієнтів зі СМА II та III неамбулаторного типу

	Рік				
	2023	**2024**	**2025**	**2026**	**2027**
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування*	166	178	190	201	210
Сценарій 1: кількість пацієнтів, які використовують нусінерсен**	166	176	187	195	203
Сценарій 1: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати рисдиплам	0	0	0	0	0
Сценарій 2: кількість пацієнтів, які використовують нусінерсен	0	0	0	0	0
Сценарій 2: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати рисдиплам**	166	176	187	195	203
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Сценарій 1 – витрати у схемі лікування нусінерсеном, грн	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Сценарій 2 – витрати у схемі лікування рисдипламом, грн	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- з них витрати на рисдиплам, грн	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Вплив на бюджет, грн	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*Кількість зазначена без урахування показників смертності

**Кількість зазначена з врахуванням показників смертності в залежності від обраної терапії

Отже, за припущенням заявника у випадку, якщо нусінерсен був загальновживаною практикою, при 100% переході від застосування нусінерсену до застосування рисдипламу, держава може заощадити [redacted] грн у перший (2023) рік лікування і, враховуючи виживаність, приріст популяції та особливості застосування нусінерсену, заощадження можуть постійно зростати і становити [redacted] грн на п'ятий (2027) рік лікування.

Хоча в представленому сценарії протягом 5 років можуть бути заощадження, заявником було некоректно інтерпретовано результати аналізу, оскільки максимальні заощадження можуть спостерігатися в перший рік застосування, а в наступні роки вони зменшуються та можуть коливатися в межах від [redacted] до [redacted] грн з огляду на те, що відповідно до інструкції для медичного застосування нусінерсену в перший рік лікування нусінерсеном пацієнт приймає більше доз, ніж у всі наступні роки, а відповідно до сценарію заявника всі пацієнти в 2023 році лише розпочинають лікування нусінерсеном.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником.

Вибір найкращої підтримуючої терапії основним компаратором обгрунтований та прийнятний, оскільки наразі це є поточною практикою застосування у найбільшої кількості пацієнтів із СМА в Україні. В той же час розглянуто лікарський засіб нусінерсен в рамках додаткового аналізу клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності, оскільки для лікарського засобу нусінерсен проведено державну ОМТ для лікування пацієнтів із СМА II типу та відповідно до наказу МОЗ України від 20.10.2023 № 1837 "Про внесення зміни до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 12 листопада 2021 року № 2521" передбачено утворення переговорної групи з питань договорів керованого доступу та початок проведення переговорів для лікарського засобу нусінерсен.

За результатами проведеної державної ОМТ встановлено, що інформація щодо наявності клінічних переваг застосування рисдипламу порівняно із

застосуванням найкращої підтримуючої терапії для наївних пацієнтів із СМА II та неамбулаторних пацієнтів із СМА III типів за даними дослідження SUNFISH частина 2 (публікації Mercuri et al., 2022 та Oskoui et al., 2023) надана коректно. Рисдиплам порівно з найкращою підтримуючою терапією продемонстрував клінічну перевагу у наївних пацієнтів із СМА II та неамбулаторних пацієнтів із СМА III типів, зокрема щодо зміни від базового рівня у балах за MFM32 на початку дослідження та через 12 місяців, середня різниця у зміні за методом найменших квадратів склала [redacted]; частки пацієнтів зі зміною бала за MFM32 ≥ 3 одиниці від базового рівня OR [redacted]; зміни від базового рівня у балах за RULM на [redacted]; зміни від базового рівня у балах за SMAIS із статистично значущою різницею нескоригованого значення p, середня різниця в зміні на [redacted]. Результати спостереження пацієнтів через 24 місяці лікування рисдипламом в широкій і клінічно неоднорідній популяції пацієнтів - дітей, підлітків і дорослих з пізнім початком СМА і різної тривалості захворювання свідчили про стабілізацію та покращення рухової функції в пацієнтів.

Аналіз безпеки у досьє для порівняння рисдипламу та найкращої підтримуючої терапії представлений за результатами дослідження SUNFISH частина 2 (публікації Mercuri et al., 2022 та Oskoui et al., 2023). Загалом на 12 місяць спостереження загальна кількість ПР в групі рисдипламу спостерігалась в 789 пацієнтів та у 354 пацієнтів з групи плацебо. Загальна кількість пацієнтів, які мали ≥ 1 серйозних ПР в групі рисдипламу становила 24 пацієнти (20%) та 11 пацієнтів (18%) в групі плацебо. В обох групах спостереження летальних випадків не спостерігалось. Інфекції дихальних шляхів, назофарингіт, пірексія, головний біль, діарея, блювання, кашель, бронхіт відбулися у більш ніж 15% пацієнтів у будь-якій групі лікування. ПР, які повідомлялись на ≥5% частіше в групі рисдипламу, ніж у групі плацебо були пірексія, діарея, висип, виразки ротової порожнини і афтозні виразки, інфекції сечовивідних шляхів, артралгія. Через 24 місяці лікування профіль безпеки відповідав результатам безпеки після 12 місяців лікування.

Уповноважений орган погоджується з твердженням заявника про те, що за результатом оцінки відносної ефективності та безпеки рисдипламу порівняно з нусінерсеном неможливо підтвердити або спростували клінічні переваги того чи іншого лікарського засобу через вплив коригування характеристик пацієнтів на статистичну потужність результатів та гетерогенність, яку не вдалось повноцінно скоригувати статистичними методами.

Для розрахунку потреби заявником були враховані показники поширеності за даними ХБФ "Діти із СМА" та спрогнозовано захворюваність за світовими даними та даними Державної служби статистики України, що є прийнятним підходом, проте потреба охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі,

розрахована заявником, залишається орієнтовною, оскільки статистичні дані саме пацієнтів із СМА в Україні відсутні.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії має додану ефективність та користь, проте є більш витратним порівняно із найкращою підтримуючою терапією. Інкрементальний показник ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення, а тому витрати на додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії є неефективними порівняно з найкращою підтримуючою терапією, що є коректним. Також рисдиплам є домінуючою технологією в додатковому сценарії порівняно з нусінерсеном, однак оскільки неможливо спростувати чи підтвердити клінічну перевагу одного чи іншого лікарського засобу через вплив коригування характеристик пацієнтів на статистичну потужність результатів та гетерогенність, яку не вдалось повноцінно скоригувати статистичними методами, потрібно з обережністю інтерпретувати отримані результати фармакоекономічного аналізу.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії є більш витратним, ніж найкраща підтримуюча терапія, що є коректним. Додатковий вплив на бюджет може коливатись від [redacted] грн до [redacted] грн при додаванні рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при додаванні рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом 5 років буде великий (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [redacted]-[redacted] разів, залежно від року прогнозування. За припущенням заявника, якщо нусінерсен був загальновживаною практикою, при 100% переході від використання нусінерсену до використання рисдипламу, держава може заощадити від [redacted] грн до [redacted] грн, проте даний сценарій є модельним та не відповідає загальновживаній реальній клінічній практиці.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (пролонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я.

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу рисдиплам за показанням: лікування наївних пацієнтів 5q-асоційованої спінальної м'язової атрофії II типу та неамбулаторного III типу щодо можливості застосування процедур керованого доступу згідно положень постанови Кабінету Міністрів України від 27.01.2021. №61 «Деякі питання щодо договорів керованого доступу та зупинення дії абзацу першого пункту 1^2 постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333».

Відповідно до п.22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами багатоцентрового, подвійного сліпого, рандомізованого, плацебо-контрольованого, фази III дослідження SUNFISH частина 2, NCT02908685 (публікації Mercuri et al., 2022 та Oskoui et al., 2023) при порівнянні рисдипламу та найкращої підтримуючої терапії у наївних пацієнтів із спінальною м'язовою атрофією II та III типів встановлено наявність клінічних переваг рисдипламу щодо зміни від базового рівня у балах за шкалою оцінки рухової функції при нервово-м'язових захворюваннях (MFM32) на початку дослідження та через 12 місяців за методом найменших квадратів [redacted], зміна у збільшенні кількості балів порівняно з базовим рівнем свідчить про покращення рухової функції за можливістю вдягання (приведення руки до протилежного плеча для вдягання верхньої частини тіла), рухливості/мобільності (встати після сидіння на підлозі), самодопомоги (покласти передпліччя та\або кисть на стіл для самостійного прийому їжі), підняття та утримання предметів (збирання та утримання дрібних предметів), фізичної активності (ходьба по лінії, стрибки), написання (письмо або малювання за допомогою ручки) тощо; частки пацієнтів зі зміною бала за шкалою оцінки рухової функції при нервово-м'язових захворюваннях (MFM32) ≥ 3 одиниці від базового рівня [redacted]; зміни від базового рівня у балах за модулем для оцінки верхніх кінцівок (RULM) на [redacted], що свідчить про покращення проксимальної та дистальної рухової функції верхньої кінцівки (перенесення рук з колін на стіл, малювання лінії вздовж попередньо надрукованої лінії, не відриваючи руки від паперу, натискання кнопки однією рукою, піднесення ваги 200 г до рота, підняття обох рук над головою - відведення плеча, підняття руки вище рівня плеча - згинання плеча тощо); зміни від базового рівня у балах за шкалою незалежності спінальної м'язової атрофії (SMAIS) на [redacted], що свідчить про зменшення залежності пацієнтів із спінальною м'язовою атрофією від допомоги доглядачів у виконанні повсякденних дії (наприклад, прийом їжі, купання тощо). Тобто результати аналізу ефективності при порівнянні рисдипламу та найкращої

підтримуючої терапії за представленими вище шкалами свідчать про відсутність прогресування захворювання та покращення рухової функції. Результат субгрупового аналізу (інформація є конфіденційною) показав, що за шкалою оцінки рухової функції при нервово-м'язових захворюваннях (MFM32) застосування рисдипламу порівняно з найкращою підтримуючою терапією демонструє кращу ефективність у пацієнтів [redacted].

Щодо порівняльної безпеки (публікації Mercuri et al., 2022) через 12 місяців спостереження, то загальна кількість побічних реакцій в групі рисдипламу спостерігалась в 789 пацієнтів та у 354 пацієнтів з групи плацебо. Загальна кількість пацієнтів, які мали ≥ 1 серйозних побічних реакцій в групі рисдипламу становила 24 пацієнти (20%) та 11 пацієнтів (18%) в групі плацебо. В обох групах спостереження летальних випадків не спостерігалось. Інфекції дихальних шляхів, назофарингіт, пірексія, головний біль, діарея, блювання, кашель, бронхіт відбулися у більш ніж 15% пацієнтів у будь-якій групі лікування. Побічними реакціями, які повідомлялись на ≥ 5% частіше в групі рисдипламу, ніж у групі плацебо були пірексія, діарея, висип, виразки ротової порожнини і афтозні виразки, інфекції сечовивідних шляхів, артралгія.

За результатами проведеного непрямого порівняння з коригуванням відмінностей (MAIC) рисдипламу та нусінерсену встановлено, що неможливо підтвердити або спростували клінічні переваги того чи іншого лікарського засобу через вплив коригування характеристик пацієнтів на статистичну потужність результатів та гетерогенність, яку не вдалось повноцінно скоригувати статистичними методами.

Короткий плацебо-контрольований період дослідження SUNFISH частина 2 (12 місяців) та дослідження CHERISH (15 місяців) зумовлює невизначеність щодо довготривалої клінічної ефективності рисдипламу порівняно із застосуванням найкращої підтримуючої терапії та нусінерсену при лікуванні пацієнтів із спінальною м'язовою атрофією, зокрема і в Україні.

За результатами розрахунків заявника додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії забезпечує додаткові 0,37 LYG та 1,87 QALY порівняно з найкращою підтримуючою терапією і 0,14 LYG та 0,32 QALY порівняно з додаванням нусінерсену до найкращої підтримуючої терапії. Сукупні витрати на додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії ([redacted] грн) є більшими ніж сукупні витрати на найкращу підтримуючу терапію ([redacted] грн) у [redacted] рази та меншими порівняно з сукупними витратами на додавання нусінерсену до найкращої підтримуючої терапії ([redacted] грн). Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат при додаванні рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії порівняно із найкращою підтримуючою терапією становить [redacted] грн на рік доданого життя (LYG) та [redacted] грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю

(QALY). Оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними. За розрахунками заявника, рисдиплам є домінуючою технологією порівняно з нусінерсеном, тому що рисдиплам є більш ефективним та менш витратним, однак за результатами проведеного непрямого порівняння з коригуванням відмінностей рисдипламу та нусінерсену встановлено, що неможливо підтвердити чи спростувати клінічні переваги того чи іншого лікарського засобу, тому потрібно з обережністю інтерпретувати результати фармакоекономічного аналізу.

Додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії пов'язане з вищими витратами порівняно із найкращою підтримуючою терапією – додатковий вплив на бюджет при додаванні рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії коливається від [redacted] грн до [redacted] грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при додаванні рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом 5 років буде великий (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [redacted] разів, залежно від року прогнозування.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості застосування процедури договорів керованого доступу згідно положень постанови Кабінету Міністрів України від 27.01.2021. №61 «Деякі питання щодо договорів керованого доступу та зупинення дії абзацу першого пункту 1^2 постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333» до лікарського засобу рисдиплам встановлено:

- наявність консенсусних рекомендацій (Болгарія, 2021; Угорщина, 2021), де зазначено, що лікування та спостереження за пацієнтами із спінальною м'язовою атрофією вимагає мультидисциплінарного підходу та рисдиплам є одним із хворобо-модифікуючих лікарських засобів для лікування 5q-асоційованої спінальної м'язової атрофії у пацієнтів віком від 2 місяців;

Уповноважений орган зауважує, що відповідно до наказу МОЗ України від 18.08.2020 № 1908 "Про утворення та затвердження персональних складів мультидисциплінарних робочих груп з розробки галузевих стандартів медичної допомоги " зі змінами від 3 квітня 2023 року затверджено персональний склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою "Прогресуючі м'язові дистрофії: спінальна м'язова атрофія, м'язова дистрофія Дюшена".

- за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності встановлені клінічні переваги рисдипламу порівняно із найкращою підтримуючою терапією у наївних пацієнтів із спінальною м'язовою атрофією II та неамбулаторного III типів, тобто стабілізація та покращення рухової функції через 12 місяців

(збільшення кількості балів від базового рівня за шкалою оцінки рухової функції при нервово-м'язових захворюваннях (MFM32), [redacted]; збільшення кількості пацієнтів зі зміною бала за шкалою оцінки рухової функції при нервово-м'язових захворюваннях (MFM32) ≥ 3 одиниці від базового рівня [redacted]; збільшення кількості балів від базового рівня за модулем для оцінки верхніх кінцівок (RULM) [redacted]; збільшення кількості балів від базового рівня за шкалою незалежності спінальної м'язової атрофії (SMAIS) [redacted]. Рисдиплам був порівняно ефективним із найкращою підтримуючою терапією щодо зміни від базового рівня у балах за функціональною руховою шкалою Хаммерсміт (HFMSE) [redacted]; зміни від базового найкращого відсоткового прогнозованого значення форсованої життєвої ємності легень [redacted] та оцінки за шкалою клінічного загального враження про зміни (CGI-C) [redacted];

- за результатами аналізу порівняльної безпеки при застосуванні рисдипламу та найкращої підтримуючої терапії летальні випадки в обох групах дослідження були відсутні; відсоток пацієнтів в групі рисдипламу та найкращої підтримуючої терапії, які мали ≥ 1 серйозних побічних реакцій (20% проти 18%) та частота виникнення більш ніж у 15% пацієнтів інфекцій дихальних шляхів, назофарингіту, пірексії, головного болю, діареї, блювання, кашлю, бронхіту були однаковими. Побічними реакціями, які повідомлялись на ≥5% частіше в групі рисдипламу, ніж у групі найкращої підтримуючої терапії були пірексія, діарея, висип, виразки ротової порожнини і афтозні виразки, інфекції сечовивідних шляхів, артралгія;
- якість доказових даних (висока методологічна якість);
- результати аналізу ефективності витрат при додаванні рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії порівняно з найкращою підтримуючою терапією показали, що витрати на рисдиплам є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення ICER ([redacted] грн/QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення ([redacted] грн);
- за результатами аналізу впливу на показники бюджету додатковий вплив на бюджет при додаванні рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії протягом 5 років може коливатись від [redacted] грн до [redacted] грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при додаванні рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом 5 років буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності (176 млн грн) у [redacted]-[redacted] разів, залежно від року прогнозування;
- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними Харківського

благодійного фонду «Діти із спінальною м'язовою атрофією» станом на 2022 рік міститься запис про 139 пацієнтів із спінальною м'язовою атрофією II типу та 64 пацієнти із спінальною м'язовою атрофією III типу);

- орієнтовна кількість пацієнтів із спінальною м'язовою атрофією II та III типів на 2024 рік становитиме 178 пацієнтів, на 2025 рік - 190 пацієнтів, на 2026 рік - 201 пацієнт, на 2027 рік - 210 пацієнтів;
- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 27.10.2014 №778 спільну м'язову атрофію віднесено до "Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування". Забезпечення доступу пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, до лікарських засобів, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування є однією із складових "Плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021–2026 роки");
- рисдиплам не потребує спеціального обладнання для використання; навчання персоналу закладів охорони здоров'я, пацієнтів або їх законних представників щодо способу розведення, проте вимагає зберігання готового до використання орального розчину в холодильнику при температурі 2–8 ºС в оригінальній упаковці з метою захисту від світла 64 дні у вертикальному положенні; не потребує змін принципів та/або методів встановлення та верифікації діагнозу, додаткових діагностичних оцінок, змін принципів та/або методів моніторингу стану пацієнтів в процесі застосування лікарського засобу; додаткового застосування іншого лікарського засобу, а також надання додаткової деталізованої інформації щодо медичного застосування рисдипламу, тобто застережень з безпеки, особливостей застосування, поза інструкцією для медичного застосування. Клінічні фахівці Національної дитячої спеціалізованої лікарні "Охматдит" зазначають, що ефективність лікування залежить від ступеня вираженості симптомів та функціонального стану пацієнта на момент старту терапії та на фоні патогенетичної терапії відбувається збереження та/або покращення м'язової сили, тонусу та моторних навичок. Відміна патогенетичної терапії приводиться до відновлення прогресування захворювання;
- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу рисдиплам відсутні.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу рисдиплам (порошок для орального розчину, 1 пляшка містить 60 мг рисдипламу у формі порошка для орального розчину) для лікування наївних пацієнтів із спінальною м'язовою атрофією II типу та неамбулаторного III типу, з подальшим моніторингом даних щодо кількості пацієнтів та даних щодо ефективності та безпеки рисдипламу в реальній клінічній практиці в Україні.

Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі

фармакоекономічного аналізу додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії порівняно із найкращою підтримуючою терапією можливе, якщо ціна на лікарський засіб рисдиплам буде знижена не менше ніж на [redacted]% від заявленої цінової пропозиції до рівня [redacted] грн за пляшку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн) та на [redacted]% від заявленої цінової пропозиції до рівня [redacted]грн за пляшку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн)

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.