



V Praze 1. června 2023

Č. j.: MZDR 13156/2023-4/MIN/KAN



MZDRX01OE4K7

ZÁVAZNÉ STANOVISKO

Ministerstvo zdravotnictví jako správní orgán příslušný podle § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, v rozhodném znění (dále jen „zákon č. 48/1997 Sb.“ či „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), vydává v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb. a ve spojení s § 149 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, v rozhodném znění (dále jen „správní řád“), v rámci správního řízení o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění

ATC	Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu
M09AX10	0250517	EVRYSDI	0,75MG/ML POR PLV SOL 1+AD+2XSTŘ

(dále jen „LPVO EVRYSDI“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS212173/2022,

jehož účastníky jsou:

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,
se sídlem Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava, IČ: 47672234

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,
se sídlem Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, IČ: 47114321

RBP, zdravotní pojišťovna,
se sídlem Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČ: 47673036

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,
se sídlem Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9, IČ: 47114975

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,

se sídlem Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, IČ: 46354182

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,

se sídlem Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, IČ: 47114304

všichni výše uvedení společně zastoupeni: Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.,

se sídlem náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3, IČ: 638 30 515

(všichni výše uvedení dále společně též jako „Svaz zdravotních pojišťoven“ či „SVAZ“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,

se sídlem Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, IČ: 41197518

(dále též jen „VZP“)

Roche Registration GmbH,

se sídlem emil-Barell Strasse 1, 79639, Grenzach-Wyhlen, Spolková republika Německo,
IČ: HRB 717155

zastoupen: **ROCHE s.r.o.**, se sídlem Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8 (dále též jen „Roche“ nebo „žadatel“)

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z.s.,

Společnost dětské neurologie, Česká neurologická společnost, se sídlem Sokolská 490/31,
120 00 Praha 2, IČ: 00444359 (dále též jen „ČLS JEP“)

SMÁci, z.s.,

Nová 181, 252 25 Zbuzany, IČ: 05879205 (dále též jen „pacientská organizace“ nebo „SMÁci“)

závazné stanovisko:

Podle § 39da odst. 6 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb. Ministerstvo zdravotnictví navrhuje stanovit úhradu LPVO EVRYSDI ve stejné výši, jaká je uvedena v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. sukl100984/2022 ze dne 25. 4. 2023, avšak za jiných podmínek.

Podmínky úhrady LPVO EVRYSDI Ministerstvo zdravotnictví navrhuje upravit následovně:

S

P: Risdiplam je hrazen v indikaci spinální svalové atrofie vázané na dlouhé raménko 5. chromozomu (SMA).

Léčba je zahájena u všech symptomatických i asymptomatických dětí od 2 měsíců věku se SMA typu I, II, III, v případě že je geneticky potvrzená diagnóza 5qSMA (homozygotní delece či heterozygotní delece a mutace v genu SMN1), a průkaz 2 až 4 kopií SMN2 genu, **a u kterých nebyla aplikována genová terapie.**

Klinické hodnocení léčby je provedeno před nasazením léčby, následně po 6 měsících léčby škálou CHOP INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT (výběr škály dle tíže obtíží a věku pacienta), vyšetření plicních funkcí (spirometrie, screening noční saturace apod.), a pak následně v pravidelných intervalech, nejpozději však po 12 měsících léčby.

Léčba dětského pacienta je ukončena v případě atypicky rychlé progresse nemoci či v případě nespolupracující rodiny.

Léčba dětského pacienta není zahájena v případě nespolupracující rodiny, v případě jiného závažného interního onemocnění nesouvisejícího se základní diagnózou.

Léčba dospělého pacienta je zahájena pouze u symptomatického pacienta s 5q SMA s minimálně 2 kopiemi SMN2 genu. Klinické hodnocení léčby je provedeno před nasazením léčby, škálou HFMSE, RULM, 6MWT (výběr škály dle tíže obtíží pacienta), vyšetření plicních funkcí (spirometrie, screening noční saturace apod.), a pak následně v pravidelných intervalech, nejpozději však po 12 měsících léčby.

Léčba dospělého pacienta je ukončena v případě úplné ztráty hybnosti, nutnosti 24 hod. UPV, nespolupráce pacienta, v případě progresse onemocnění vykládané jako rezistence na léčbu.

Léčba dospělého pacienta není zahájena v případě úplné ztráty hybnosti s potřebou 24hodinové UPV, u nespolupracujícího pacienta, u něhož není předpoklad adherence k léčbě, v případě jiného závažného onemocnění, které zásadním způsobem interferuje se základní diagnózou, a/nebo zásadním způsobem limituje délku života pacienta.

Odůvodnění:

Dne 25. 4. 2023 postoupil Ústav Ministerstvu zdravotnictví (dále jen „ministerstvo“) v souladu s § 39da odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. upravenou hodnotící zprávu vydanou v řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění vedeném pod sp. zn. SUKLS212173/2022 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997Sb. nařídilo na 24. 5. 2023 ústní jednání poradního orgánu pro úhradu léčiv určených k léčbě vzácných onemocnění (dále jen „poradní orgán“) za účelem vytvoření odůvodněného podkladu pro závazné stanovisko ministerstva a posouzení veřejného zájmu podle § 17 odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb. na stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného pro léčbu vzácných onemocnění.

Poradní orgán v rámci ústního jednání posoudil žádost o stanovení úhrady léčivého přípravku pro vzácná onemocnění (dále jen „LPVO“), hodnotící zprávu vypracovanou Ústavem a také u LPVO v souladu s § 39 odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb. posoudil následující kritéria:

- a) jeho terapeutickou účinnost a bezpečnost,
- b) závažnost onemocnění, k jehož léčbě je určen,
- c) jeho nahraditelnost jinými léčebnými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění,
- d) celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění, k jehož léčbě je určen, a dopady léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení,
- e) jeho prokazatelný přínos na zlepšení kvality života pacienta,
- f) reálné možnosti pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb,
- g) doporučené postupy odborných institucí a příslušných odborných společností,
- h) podmínky jeho úhrady z prostředků zdravotního pojištění navržené v žádosti, včetně případných smluv uzavřených držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami omezujících dopad na prostředky zdravotního pojištění nebo upravujících sdílení rizik souvisejících s účinností tohoto léčivého přípravku v podmínkách klinické praxe,
- i) analýzu nákladové efektivity, avšak bez zohlednění jejího výsledku v podobě poměru inkrementálních nákladů a přínosů, a
- j) předpokládaný dopad do rozpočtu zohledňující veřejný zájem podle § 17 odst. 2.

Z hodnotící zprávy a odůvodněného podkladu poradního orgánu pro vydání závazného stanoviska ministerstva vyplynulo následující.

LVPO EVRYSDI (obsahující léčivou látku risdiplam) je dle SmPC indikován k léčbě spinální svalové atrofie vázané na dlouhé raménko 5. chromozomu (SMA).

Dosavadní klinický program zahrnuje studii FIRERISH, kde se risdiplam srovnává s historickou kontrolou a studii SUNFISH, kde se risdiplam srovnává s placebem. Studie FIREFISH hodnotila účinnost risdiplamu v léčbě pacientů se SMA 1. typu a 2 kopiemi genu SMN2, studie SUNFISH hodnotila účinnost a bezpečnost risdiplamu v léčbě pacientů se SMA 2. a 3. typu. Risdiplam vedl v klinických studiích k trvalému zvýšení hladiny proteinu SMN v krvi u všech typů SMA. Bylo pozorováno, že risdiplam zlepšuje nebo udržuje motorické, respirační a bulbární funkce, zlepšuje parametry přežití bez ventilace a celkové přežití. Uvedené studie sloužily pro registrační proceduru na EMA (datum registrace: 26. 3. 2021) pro prokázání pozitivního poměru riziko/benefit.

Pozitivní klinický přínos léčby risdiplamem je doložen u pacientů s časným nástupem SMA (SMA 1. typu) pro minimálně 36 měsíců. Léčba je účinná, bezpečná a dobře tolerovaná, funkční zlepšení, udržení přežití bez příhod a snížení mortality je nadále pozorováno. Léčba LP EVRYSDI má započít co nejdříve v průběhu onemocnění, kdy může být klinický přínos na progresi onemocnění ztelnější. Pro pacienty se SMA 1. typu a zároveň 1 kopií SMN jsou k dispozici omezené klinické údaje.

Pozitivní klinický přínos léčby risdiplamem u pacientů s pozdním nástupem SMA (SMA 2. a 3. typu) je doložen pro délku minimálně 36 měsíců. Zlepšení pozorovaná při léčbě risdiplamem ve 12. měsíci se udržela i ve 36. měsíci. Risdiplam vedl k významnému zlepšení motorických funkcí, ty se obecně zlepšily u mladších jedinců a stabilizovaly u starších.

SMA je vzácné, geneticky podmíněné, neurodegenerativní onemocnění motoneuronů předních rohů míšních a mozku kmene, které se klinicky projevuje progresivní svalovou slabostí a úbytkem svalstva. SMA je invalidizující a často fatální onemocnění, ovlivňující základní fyzické dovednosti člověka jako sedět, chodit, jíst, dýchat. SMA postihuje osoby v různých věkových kategoriích, od kojenců a dětí po dospívající a dospělé, s různou úrovní závažnosti. Onemocnění je provázené respiračními, gastrointestinálními, nutričními a muskuloskeletálními komplikacemi. Kognitivní funkce jsou zachovány.

Incidence v ČR představuje každoroční nárůst v počtu přibližně 10-12 dětí se SMA. Na základě počtu kopií genu SMN2, míře klinických potíží a včasnosti jejich nástupu se pacienti se SMA dělí do typů 0 až 4 (0 až IV). Bez léčby a podpůrné péče (ventilační podpory) pacienti se SMA 1. typu v 80-95 % případů umírají do 18 měsíců věku, v případě SMA 2. typu 70 % pacientů přežívá 25 let. Při neléčení pacientů se SMA 2. typu pacienti nikdy nejsou schopni samostatné chůze, je u nich vysoké riziko respirační insuficience s nutností umělé plicní ventilace, délka života je zkrácena. Při neléčení pacientů se SMA 3. typu pacienti ztrácejí schopnost chůze a mají vysoké riziko respirační insuficience, věk dožití není nutně zkrácen. Onemocnění má zásadní vliv na snížení kvality života, často délku života podstatně zkracuje.

Ústav identifikoval následující terapeutické postupy, které lze označit za relevantní komparátory, resp. srovnávané farmakoterapeutické intervence s posuzovaným přípravkem: LPVO ZOLGENSMA a LPVO SPINRAZA. Terapie LPVO ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) nemá v současnosti stanovenou úhradu, nicméně vzhledem k tomu, že má Ústavem stanovenou maximální cenu a používá se v rámci poskytování lůžkové péče, je v souladu s § 15 odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění plně hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění). LPVO SPINRAZA (nusinersen) je hrazen jako tzv. léčivý přípravek pro vzácné onemocnění (LPVO).

Dle podkladů shromážděných ve spise je srovnání LPVO EVRYSDI se současným standardem léčby LPVO ZOLGENSMA a LPVO SPINRAZA zatíženo vysokou mírou nejistoty. Recentní publikovaná nepřímá srovnání uvedených kauzálních farmakoterapií podporují LPVO EVRYSDI nebo LPVO ZOLGENSMA jako lepší (účinnější) alternativu než terapii LPVO SPINRAZA u pacientů se SMA 1. typu. Značná heterogenita klinických důkazů pro účinnost LPVO SPINRAZA a LPVO EVRYSDI (risdiplam) u SMA 2. a 3. typu znemožňuje srovnání účinnosti těchto terapií provést.

Z podkladů ve spise lze vyvodit, že popsané rozdíly budou mít klinický význam v praxi a posuzovaný přípravek je jednou ze třech možností terapie SMA.

Onemocnění SMA má významný vliv nejen na samotné nemocné, ale i na jejich příbuzné a pečovatele, na což poukázala ve svém vyjádření i patientská organizace. Konkrétně uvedla, že pacienti se SMA nezvládají běžné denní aktivity, mají problémy se sebeobsluhou, návštěvou lékaře, nákupem základního zboží, cestou hromadnou dopravou, což musí řešit s pomocí svých blízkých nebo přátel. Dopad terapie posuzovaným přípravkem na systém sociálního zabezpečení lze považovat za významný.

Náklady na zdravotní péči, zdravotní pomůcky a sociální náklady (včetně nákladů na neformální péči) nejsou zanedbatelné a významně zatěžují rodinné zdroje. Pacienti obvykle potřebují dlouhodobou, každodenní podporu, na níž jsou často zcela závislí.

V podkladových studiích s risdiplamem nebyla sledována kvalita života pacientů se SMA.

Z průzkumu, se zahrnutím 822 dotazníků ze 16 evropských zemí, jehož cílem bylo získat pohled evropských pacientů se SMA 2. a 3. typu na kvalitu jejich života a jejich očekávání ohledně klinického vývoje léčby, vyplynulo, že pacienti považují lék, který by mohl stabilizovat jejich současný klinický stav, za jednoznačný pokrok. Převážná většina pacientů (81,3 %) odpověděla, že lék se schopností stabilizace onemocnění, by představoval významný pokrok (podle 96,5 % respondentů pokrok).

Z dotazníkového šetření zaměřeného na kvalitu života se SMA 1. typu provedeného mezi adolescenty a mladými dospělými vyplývá, že nejzásadnějším faktorem ovlivňujícím kvalitu života těchto pacientů se SMA je nezávislost spojená se stabilizací/zlepšením motorických funkcí.

Ve studii SUNFISH část 2 bylo hodnoceno skóre na škále SMAIS (hodnotí míru asistence potřebné k provádění typických denních činností, jako je oblékání nebo samostatné krmení, z pohledu pacienta a z pohledu pečovatele) a dále CGI-C (souhrnné hodnocení o stavu pacienta provedené odborníkem) s přínosným výsledkem, nárůst ve skóre příslušných škál a stabilizace dosažené úrovně v činnostech denního života potvrzuje přínos risdiplamu v zájmových aspektech sledování.

Kvalita života pacientů se SMA v Evropě je velmi nízká. V ČR byla u dětí a dospívajících se SMA hlavním faktorem ovlivňujícím kvalitu života, týkajícím se samotného onemocnění, zejména svalová slabost (spíše než únava), problémy s dýcháním nebo bolest. Kvalita života českých pacientů a zejména jejich rodičů byla vyhodnocena jako výrazně nižší ve srovnání se zahraničím (USA), a to především z důvodu ekonomických faktorů a nedostatku sociální podpory. Léčba risdiplamem přináší pacientům se SMA významně vyšší šanci na přežití, klinicky signifikantní zlepšení hybných funkcí, s tím spojené zlepšení kvality života a snížení negativního dopadu onemocnění SMA na rodinu/pečovatele oproti neléčení/podpůrné terapii. Lze tak mít jednoznačně prokázané, že přípravek vede ke zlepšení kvality života pacienta.

V České republice jsou čtyři předpokládaná pracoviště, ve kterých by se mohl LPVO EVRYSDI podávat, konkrétně jde o tzv. neuromuskulární centra ve FN Motol a v Thomayerově nemocnici v Praze, dále ve FN Brno a NM ve FN Ostrava. Tato centra jsou určena jak pro dětské, tak dospělé pacienty, a kromě symptomatické léčby poskytují kauzální léčbu u vybraných pacientů se SMA.

Pro terapii onemocnění existují evropské doporučené postupy z roku 2017, v nichž terapie není zmíněna, tato doporučení jsou ve spise.

Aktuální standardní léčbu v české klinické praxi představuje dle stanoviska Společnosti dětské neurologie ČLS JEP a výboru České neurologické společnosti ČLS JEP jeden z LP registrovaných ke léčbě SMA: LP SPINRAZA, LP ZOLGENSMA, LP EVRYSDI. Všechny tyto léčivé přípravky jsou aktivně používány v léčbě SMA v prostředí české klinické praxe a jsou plně hrazené z veřejného pojištění.

Ústav změnil podmínky úhrady oproti návrhu žadatele ve smyslu bližší specifikace obdobně, jako bylo stanoveno pro LP SPINRAZA ve správním řízení sp. zn. SUKLS6832/2022, jelikož LP EVRYSDI a LP SPINRAZA jsou používány k léčbě téhož onemocnění.

Ústav obdržel informaci od plátců, že s žadatelem byla uzavřena ujednání o limitaci nákladů. Ústav posoudil možnost stanovení podmínek úhrady LP EVRYSDI v souladu s § 39b zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Farmakologické vlastnosti předmětného LP EVRYSDI vyžadují aplikaci § 39b odst. 10 písm. a), b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a § 34 odst. 1 a odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., a proto mu Ústav navrhuje stanovit tyto podmínky úhrady:

S

P: Risdiplam je hrazen v indikaci spinální svalové atrofie vázané na dlouhé raménko 5. chromozomu (SMA).

Léčba je zahájena u všech symptomatických i asymptomatických dětí od 2 měsíců věku se SMA typu I, II, III, v případě že je geneticky potvrzená diagnóza 5qSMA (homozygotní delece či heterozygotní delece a mutace v genu SMN1), a průkaz 2 až 4 kopií SMN2 genu.

Klinické hodnocení léčby je provedeno před nasazením léčby, následně po 6 měsících léčby škálou CHOP INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT (výběr škály dle tíže obtíží a věku pacienta), vyšetření plicních funkcí (spirometrie, screening noční saturace apod.), a pak následně v pravidelných intervalech, nejpozději však po 12 měsících léčby.

Léčba dětského pacienta je ukončena v případě atypicky rychlé progresse nemoci či v případě nespolupracující rodiny.

Léčba dětského pacienta není zahájena v případě nespolupracující rodiny, v případě jiného závažného interního onemocnění nesouvisejícího se základní diagnózou.

Léčba dospělého pacienta je zahájena pouze u symptomatického pacienta s 5q SMA s minimálně 2 kopiemi SMN2 genu. Klinické hodnocení léčby je provedeno před nasazením léčby, škálou HFMSE, RULM, 6MWT (výběr škály dle tíže obtíží pacienta), vyšetření plicních funkcí (spirometrie, screening noční saturace apod.), a pak následně v pravidelných intervalech, nejpozději však po 12 měsících léčby.

Léčba dospělého pacienta je ukončena v případě úplné ztráty hybnosti, nutnosti 24 hod. UPV, nespolupráce pacienta, v případě progresse onemocnění vykládané jako rezistence na léčbu.

Léčba dospělého pacienta není zahájena v případě úplné ztráty hybnosti s potřebou 24hodinové UPV, u nespolupracujícího pacienta, u něhož není předpoklad adherence k léčbě, v případě jiného závažného onemocnění, které zásadním způsobem interferuje se základní diagnózou, a/nebo zásadním způsobem limituje délku života pacienta.

Preskripční omezení

Symbol „S“ stanovuje, že předmětný léčivý přípravek může být předepisován pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle § 15 odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Symbol „S“ stanovuje, že předmětné léčivé přípravky budou účtovány jako zvlášť účtované léčivé přípravky (ZÚLP), podané na specializovaném pracovišti, které má zvláštní smlouvu se zdravotní pojišťovnou. Vzhledem na charakter a závažnost indikací, pro které budou

předmětné přípravky používány, je nezbytná aplikace na specializovaných pracovištích. Tímto je zajištěna racionální preskripce posuzovaných léčivých přípravků.

Indikační omezení

Ústav navrhl podmínky úhrady s ohledem na znění platného SmPC LP EVRYSDI a s ohledem na podmínky úhrady stanovené LP SPINRAZA v recentně provedeném správním řízení, s ohledem na Doporučený postup při léčbě nusinersenem formulovaný SDN a ČNS ČLS JEP a Společná stanoviska VZP ČR, v souladu s důkazy o účinnosti risdiplamu pro populace pacientů zahrnuté do programu klinického hodnocení a posouzené agenturou EMA.

Interval přehodnocení přínosu léčby risdiplamem, vždy nejpozději po 12 měsících, a výběr vhodných testů použitých pro vyhodnocení efektu léčby uvedených v navrženém indikačním omezení vychází ze souboru, který byl použit v původních klinických studiích, je součástí také českých doporučených postupů při léčbě nusinersenem a je v souladu s aktuálním stanoviskem SDN ČLS JEP k léčbě risdiplamem. Přínos léčby risdiplamem tak bude kontinuálně monitorován. Kritéria pro ukončení léčby a nezahájení léčby risdiplamem vychází z doporučení SDN a dle Společných stanovisek pro léčbu nusinersenem, tyto jsou již uplatňovány sítí indikujících specializovaných center. Léčba u dospělých pacientů je doporučovaná pouze u symptomaticky probíhajícího onemocnění SMA s minimálně 2 kopiemi genu, tak jak je to stanoveno při léčbě nusinersenem. Podkladová klinická evidence risdiplamu nezahrnuje výsledky léčby pro pacienty s 1 kopií SMN2 genu, proto není tato skupina pacientů součástí indikačního omezení.

Po metodické stránce předložené analýzy vyhovují standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-028.

K výsledku analýzy pro SMA typu I Ústav uvádí, že na základě modelace v celoživotním horizontu v základním scénáři se inkrementální benefit ve srovnání s terapií nusinersenem jeví 15,29 QALY (*quality adjusted life years*, roky života v plné kvalitě) a inkrementální náklady 31,22 milionů Kč (ICER 2,0 milionů Kč/QALY) a 3,21 QALY a 10,00 milionů Kč ve srovnání s genovou terapií onasemnogen-abeparavec (ICER 3,1 milionů Kč/QALY). V případě celospolečenské perspektivy analýzy ukazují shodné inkrementální přínosy a inkrementální náklady ve výši 35,23 milionů Kč oproti nusinersenu (ICER 2,3 milionů Kč/QALY) a 9,95 milionů Kč ve srovnání s genovou terapií (ICER 3,1 milionů Kč/QALY). V případě vládní perspektivy jsou opět inkrementální přínosy ve shodné výši a inkrementální náklady jsou 34,21 milionů Kč ve srovnání s terapií nusinersenem (ICER 2,2 milionů Kč/QALY) a 10,00 milionů Kč ve srovnání s genovou terapií onasemnogen-abeparavec (ICER 3,1 milionů Kč/QALY).

K výsledku analýzy pro SMA typu II a III Ústav uvádí, že na základě modelace v celoživotním horizontu v základním scénáři se risdiplam jeví jako dominantní intervence (inkrementální přínosy ve výši 0,79 QALY, při nižších celkových nákladech 3,98 milionů) ve srovnání s terapií nusinersenem. V případě celospolečenské a vládní perspektivy se risdiplam taktéž jeví jako dominantní intervence.

K limitacím analýz Ústav uvádí, že nejzásadnějším nedostatkem je nekomparativní evidence s nemožností provést robustní nepřímá srovnání, kdy pouze v případě srovnání risdiplam vs.

nusinersen u SMA typu I závěry nepřímého srovnání Ribero 2022 naznačují, že risdiplam může být účinnější intervencí s přidanou hodnotou zejména v parametrech OS (celkové přežití) a EFS (přežití bez příhod). Dalšími zásadními nejistotami jsou doba trvání účinku farmakoterapie s ohledem na krátkou dobu sledování ve studiích a nejistota v metodice kalkulace užití pečovateli, neboť předpoklad kontinuální účinnosti risdiplamu v celém časovém horizontu modelu a započtení přínosu pečovateli mohou vést k nadhodnocení dosažených přínosů.

Po metodické stránce předložené analýzy dopadu na rozpočet vyhovují standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-027. Základní scénář analýzy dopadu na rozpočet pro SMA typu I–III z perspektivy veřejného zdravotního pojištění ve srovnání s komparátory nusinersen a genová terapie onasemnogen-abeparvec odhaduje 95 až 168 pacientů léčených risdiplamem a ukazuje výsledek ve výši -921 tisíc Kč (úsporu) ročně v prvních pěti letech při nákladech na farmakoterapii risdiplamem ve výši 494–879 milionů Kč.

Analýza dopadu na rozpočet z celospolečenské perspektivy ukazuje výsledek 54,6 až 70,4 milionů Kč v prvních pěti letech a analýza dopadu na rozpočet z vládní perspektivy ukazuje výsledek 19,2–24,8 milionů Kč v prvních pěti letech. Vzhledem k tomu, že je risdiplam na základě provedených nepřímých srovnání potenciálně život prodlužující terapií ve srovnání s komparátory, generoval v analýzách provedených z celospolečenské a vládní perspektivy vyšší náklady vztahující se k dané perspektivě, což způsobilo ve srovnání s analýzou provedenou z perspektivy veřejného zdravotního pojištění navýšení dopadů na rozpočet.

Ústav konstatuje, že jistým nedostatkem je žadatelem provedená analýza senzitivity, která pouze částečně testovala nejistoty spojené s počtem pacientů a penetrací risdiplamu na trh (tyto nejistoty plynou z posouzení uvedeného v upravené hodnotící zprávě Ústavu v kapitole *Analýza dopadu na rozpočet SMA I–III*, podkapitola *Posouzení předložené analýzy*).

Po projednání případu poradní orgán jednomyslně doporučil ministerstvu stanovit úhradu LPVO EVRYSDI ve stejné výši, jaká byla navržena Ústavem v upravené hodnotící zprávě, avšak za **jiných podmínek**, než jaké uvádí upravená hodnotící zpráva Ústavu, a to následovně:

S

P: Risdiplam je hrazen v indikaci spinální svalové atrofie vázané na dlouhé raménko 5. chromozomu (SMA).

Léčba je zahájena u všech symptomatických i asymptomatických dětí od 2 měsíců věku se SMA typu I, II, III, v případě že je geneticky potvrzená diagnóza 5qSMA (homozygotní delece či heterozygotní delece a mutace v genu SMN1), a průkaz 2 až 4 kopií SMN2 genu, **a u kterých nebyla aplikována genová terapie.**

Klinické hodnocení léčby je provedeno před nasazením léčby, následně po 6 měsících léčby škálou CHOP INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT (výběr škály dle tíže obtíží a věku pacienta), vyšetření plicních funkcí (spirometrie, screening noční saturace apod.), a pak následně v pravidelných intervalech, nejpozději však po 12 měsících léčby.

Léčba dětského pacienta je ukončena v případě atypicky rychlé progresy nemoci či v případě nespolupracující rodiny.

Léčba dětského pacienta není zahájena v případě nespolupracující rodiny, v případě jiného závažného interního onemocnění nesouvisejícího se základní diagnózou.

Léčba dospělého pacienta je zahájena pouze u symptomatického pacienta s 5q SMA s minimálně 2 kopiemi SMN2 genu. Klinické hodnocení léčby je provedeno před nasazením léčby, škálou HFMSE, RULM, 6MWT (výběr škály dle tíže obtíží pacienta), vyšetření plicních funkcí (spirometrie, screening noční saturace apod.), a pak následně v pravidelných intervalech, nejpozději však po 12 měsících léčby.

Léčba dospělého pacienta je ukončena v případě úplné ztráty hybnosti, nutnosti 24 hod. UPV, nespolupráce pacienta, v případě progresse onemocnění vykládané jako rezistence na léčbu.

Léčba dospělého pacienta není zahájena v případě úplné ztráty hybnosti s potřebou 24hodinové UPV, u nespolupracujícího pacienta, u něhož není předpoklad adherence k léčbě, v případě jiného závažného onemocnění, které zásadním způsobem interferuje se základní diagnózou, a/nebo zásadním způsobem limituje délku života pacienta.

Po seznámení se s doporučením poradního orgánu a všemi okolnostmi projednávaného případu se ministerstvo rozhodlo postupovat dle § 39da odst. 6 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb., tedy navrhnout stanovení úhrady ve stejné výši, jaká byla uvedena v upravené hodnotící zprávě Ústavu, avšak za jiných podmínek. Ministerstvo přitom vychází zejména z následujících skutečností.

LPVO EVRYSDI vede u pacientů SMA 1. typu k prodloužení života a u pacientů SMA 2. a 3. typu k prokazatelnému zlepšení kvality života pacienta, byť v upravené hodnotící zprávě nejsou uvedeny bližší informace o účinnosti LPVO EVRYSDI pro pacienty SMA 2. a 3. typu.

Pro LPVO EVRYSDI není vypracováno doporučení SDN, dle Rozhodnutí o specifickém léčebném programu s využitím risdiplamu platném do 31. 12. 2021 byl risdiplom využíván k pokračování léčby pacientů ve věku od 2 měsíců bez omezení horní věkové hranice s diagnózou SMA 1. nebo 2. typu, jejichž léčba byla zahájena v rámci předchozího léčebného programu.

U všech kauzálních léčivých přípravků pro léčbu SMA (SPINRAZA, ZOLGENSMA, EVRYSDI) je prokázán efekt léčby, jsou schopné zastavit progresi onemocnění a zlepšit pacientův zdravotní stav, nikoli však zcela vyléčit. Prozatím žádné dostupné léčivo nedokáže opravit již poškozené a odumřelé motoneurony. Nadále je zásadní u SMA i multioborová symptomatická léčba: intenzivní rehabilitace, lázeňská péče, ortopedická péče, péče o respiraci, dechové rehabilitace, neinvazivní ventilace, zdravotnické pomůcky. Podpůrná léčba neovlivňuje progresi onemocnění.

Přestože v České republice jsou k léčbě SMA dostupné a používané již 3 léčivé přípravky, dosud nebyly zpracovány české doporučené postupy v léčbě SMA, které by například upravovaly, který z daných léčivých přípravků je v určitých případech lékem 1. volby, případně za jakých podmínek může dojít ke změně terapie. Ve světle vstupu posuzovaného LPVO do systému úhrad zdravotního pojištění je absence doporučených postupů hodnocena jako závažný nedostatek. Proto budou bezprostředně po vydání závazného stanoviska osloveni lékaři z tzv. neuromuskulárních center ve FN Motol a v Thomayerově nemocnici v Praze, dále ve FN Brno a NM ve FN Ostrava, ve kterých je LPVO podáván, a rovněž zástupci České neurologické společnosti a Společnosti dětské neurologie ČLS JEP budou vyzváni k formulaci a vydání doporučených postupů. Ministerstvo předpokládá, že postupy

budou rovněž obsahovat i návrhí možné spolupráce s regionálními poskytovateli zdravotních služeb při dlouhodobé léčbě a s participací zdravotních pojišťoven.

Klinická evidence o léčbě risdiplamem (a dalších kauzálních terapiích SMA) je omezená, stejně tak dlouhodobé přínosy těchto inovativních terapií jsou neznámé, stejně tak relativní účinnost kauzálních terapií.

Vzhledem k výše uvedenému, a dále s přihlédnutím k tomu, že není možné předložit a posoudit data o bezpečnosti a účinnosti použití LPVO EVRYSDI podávaném v návaznosti na předchozí genovou terapii, a tudíž takový postup označit jako souladný s principy medicíny založené na důkazech (EBM), ministerstvo považuje za důležité upravit indikační omezení navržené Ústavem ve smyslu, že LPVO EVRYSDI není určen pro podání v návaznosti na předchozí genovou terapii.

Po vydání tohoto závazného stanoviska a postoupení věci zpět bude žadatel v souladu s § 39da odst. 7 zákona č. 48/1997 Sb. vyzván Ústavem k vyjádření, zda s ministerstvem navrhovaným indikačním omezením LPVO EVRYSDI souhlasí. Pokud žadatel s podmínkami navrhovanými závazným stanoviskem souhlasit nebude, Ústav úhradu z prostředků zdravotního pojištění nepřizná.

Poučení:

Závazné stanovisko vydané dle § 149 odst. 1 správního řádu není rozhodnutím a nelze se proti němu odvolat. Obsah závazného stanoviska lze napadnout v rámci odvolání proti rozhodnutí vydanému ve věci samé.



prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR

Doložka z automatizované konverze dokumentu do elektronické podoby – z moci úřední

Dokument MZDR 13156/2023-4/MIN/KAN vznikl převedením listinného dokumentu do elektronického dokumentu pod pořadovým číslem **2079790-000-230602082048**. Vzniklý dokument obsahem odpovídá vstupnímu dokumentu. Počet stran dokumentu: **12**

Vstup neobsahoval viditelný prvek, který nelze plně přenést na výstup.

Konverzi provedl subjekt: Ministerstvo zdravotnictví, IČ: 00024341

Datum vyhotovení: **02.06.2023**

Poznámka:

Konverzí dokumentu se nepotvrzuje správnost a pravdivost údajů obsažených v dokumentu a jejich soulad s právními předpisy. Kontrolu doložky lze provést v centrální evidenci doložek na adrese <https://www.czechpoint.cz/overovacidolozky>.



2079790-000-230602082048