



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____

від _____

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 КМУ 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. Дані надані у висновку актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 08.12.2021.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 08.12.2021 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ЕВРІСДІ, порошок для орального розчину, 075 мг/мл;

РП UA/18405/01/01 термін дії з 23.10.2020 по 23.10.2025

Виробник

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд (випробування контролю якості при випуску та стабільності, вторинне пакування та маркування, випуск серії; виробництво нерозфасованого продукту, первинне пакування (стадія наповнення пляшок) та

¹<http://www.drlz.com.ua/>

маркування, випробування контролю якості (тестування мікробіологічної чистоти)), Швейцарія

Заявник ТОВ “Рош Україна” від імені Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ЕВРІСДІ®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Рисдиплам/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, ізомальт, полуничний ароматизатор, кислота винна, натрію бензоат, поліетиленгліколь 6000, сахаралоза, кислота аскорбінова, динатрію едетат, дигідрат.

5) форма випуску:

порошок для орального розчину.

б) спосіб застосування лікарського засобу: Лікарський засіб Еврісді приймають перорально один раз на добу після прийому їжі приблизно в один і той же час щодня. Якщо немовлята знаходяться на грудному вигодовуванні, препарат Еврісді необхідно прийняти після кормління грудьми. Якщо пацієнт не може ковтати і йому встановлено назогастральний зонд або гастростомічну трубку, Еврісді можна вводити через зонд/трубку.

Рекомендована доза препарату Еврісді визначається залежно від віку та маси тіла представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Інформація щодо схеми застосування заявленого лікарського засобу рисдиплам

Схема застосування*	Рисдиплам	
Спосіб введення	Перорально	
Доза	Вік та маса тіла	Рекомендована добова доза
	від 2 місяців до < 2 років	0,20 мг/кг
	≥ 2 роки та маса тіла < 20 кг	0,25 мг/кг
	≥ 2 роки та маса тіла ≥ 20 кг	5 мг
Частота дозування	1 раз на день	
Середня тривалість курсу лікування	Не застосовно*	
Передбачуваний середній інтервал між курсами лікування (за необхідності)	Не застосовно	

Передбачувана кількість повторних курсів лікування (за необхідності)	Не застосовно
<i>*згідно з думкою медичних експертів – поки зберігається стабільний стан або до розвитку побічних реакцій/непереносимості, потребуючих відміни препарату.</i>	

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні

ЕВРІСДІ, порошок для орального розчину, 075 мг/мл.

Реєстраційне посвідчення UA/18405/01/01 термін дії з 23.10.2020 по 23.10.2025.

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

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

Механізм дії. Рисдиплам є модифікатором сплайсингу попередника матричної РНК (пре-мРНК) гену виживання мотонейронів 2 (SMN2), розробленим для лікування СМА, спричиненої мутаціями хромосоми 5q, що призводять до дефіциту білка виживання мотонейронів (Survival of motor neuron (SMN)). При застосуванні аналізу *in vitro* та досліджень на трансгенних моделях СМА у тварин було показано, що рисдиплам збільшує включення екзону 7 у транскрипт матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) SMN2 та вироблення повноцінного білка SMN у головному мозку.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява

Лікування 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 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 напрямках розвитку сфери охорони здоров'я

В досьє зазначено, що спінальна м'язова атрофія (код за МКХ-10 G12.0 – G12.1) входить до Переліку пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати (Версія 1.1, 2018)².

²Перелік пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати. Версія 1.1. [Електронний ресурс] / Міністерство охорони здоров'я України, Експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України. 2018. Режим доступу: <https://drive.google.com/file/d/1mz8CBmTwCBxdh2dF889rhtxME6dhFYgd/view> (дата звернення: 03.11.2021). Назва з екрану.

Спінальна м'язова атрофія не включена до Пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки».

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)

За даними досьє спінальна м'язова атрофія (код за МКХ-10 G12.0 – G12.1) входить до Переліку пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати (Версія 1.1, 2018).

Визначити точну поширеність та захворюваність СМА (код G-12 за МКХ-10) за даними офіційної статистики в Україні не являється можливим у зв'язку з:

- об'єднанням даних по декільком захворюванням (спінальна м'язова атрофія, м'язові дистрофії та інші міопатії G12, G71-G72) у статистичному Звіті центру медичної статистики МОЗ про контингенти дітей-інвалідів віком до 16 років, які проживають в районі обслуговування лікувально-профілактичного закладу, будинку дитини або інтернатному закладі;
- з відсутністю СМА в решті статистичних звітів Центру медичної статистики МОЗ України.

Як зазначено заявником в Україні існує недержавний реєстр хворих на СМА, який ведеться під егідою Харківського благодійного фонду «Діти зі СМА».

Опубліковані дані з реєстру свідчать, що станом на 01.01.2020 р. в Україні проживали 267 пацієнтів із СМА. Станом на травень 2021 р. у реєстрі Фонду містився запис про 244 пацієнта, з них 220 осіб із підтвердженим ДНК аналізом: СМА типу I – 31 хворих, СМА типу II – 151, СМА типу III – 38 осіб, 24 пацієнта очікують на верифікацію діагнозу.

Як зазначено в досьє заявлена когорта – це пацієнти віком 5 років та молодше із СМА 1 типу без потреби у постійній вентиляції легень (інвазивної вентиляції з трахеостомією або неінвазивної вентиляції легень більше 16 годин на день). Обрана когорта пацієнтів потенційно може отримати найбільшу клінічну користь від заявленого лікування.

Розрахунок когорти в досьє представлено на основі даних отриманих із Харківського благодійного фонду «Діти зі СМА», даних епідеміологічних досліджень європейських країн, даних отриманих із статистичної звітності Центру медичної статистики МОЗ (щодо показників народжуваності за 3 роки). Історичні та прогнозовані показники захворюваності, поширеності представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Показники захворюваності, поширеності та інші історичні і прогнозовані показники для обраної популяції

Характеристика груп пацієнтів	Роки							
	Історичні дані*			Прогноз				
	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Загальна кількість дітей із СМА з попереднього року, які потенційно отримують найбільшу користь від лікування рисдипламом	13	13	14	13	15	17	18	20
Загальна кількість дітей, що народжуються з СМА I типу в поточному році**	9	8	8	8	8	8	8	8
з них вибирають незареєстровані експериментальні методи лікування або виїжджають за кордон**	5	5	6	5	5	5	5	5
з них помирають на протязі року***	4	2	3	1	1	1	2	2
Загальна кількість дітей з СМА I, які потенційно отримують найбільшу користь від лікування рисдипламом у поточному році	13	14	13	15	17	18	20	21
<p>* для 2018 – 2020 рр – за даними Українського реєстру благодійного фонду «Діти із СМА», що корелюють з даними опублікованих епідеміологічних досліджень по країнам Європи та думкою клінічних експертів</p> <p>** для 2021 – 2025 рр – в середньому, на підставі історичних даних</p> <p>*** для 2021 – 2025 рр – 8,62% за результатами використання препарату рисдиплам за умови 100% забезпечення (за розрахунком непрямого порівняння МАІС)</p>								

Таким чином, прогнозована кількість пацієнтів із СМА 1 типу у віці до 5 років для 2021 року складає 15 пацієнтів.

Під час проведення фахової експертизи лікарського засобу (далі - ЛЗ) рисдиплам уповноваженим органом з державної ОМГ (далі - уповноважений орган) встановлено, що СМА (СМА та споріднені синдроми, МКХ-10 - G12) внесено до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування (затверджений наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань», зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 13.11.2014 за № 1439/26216).

Наразі в Україні схвалена Концепція розвитку системи надання медичної допомоги громадянам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки, затверджена постановою Кабінету Міністрів України від 28.04.2021 №377-р³, мета якої 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.

СМА не включено до Пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки».

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

Заявником зазначено, що пункти 8, 9 досьє містять інформацію з обмеженим доступом, а саме – первинні результати клінічних досліджень, що готуються до публікації у реєр-review журналі. Дана інформація до первинної публікації є конфіденційною.

Відповідно до інформації у досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

Популяція (P, population) – найвні пацієнти із СМА 1 типу європеїдної раси.

Втручання (I, intervention) – рисдиплам

Компаратор (C, comparator):

- 1) стандартна підтримуюча терапія;
- 2) нусінерсен

Кінцеві точки (O, outcomes):

Ефективність:

Виживаність та життєво-важливі функції:

- виживаність,
- виживаність без події (без постійної вентиляції легень),
- смерть або постійна вентиляція легень,
- час до смерті або постійної вентиляції легень,
- бульбарна функція.

Показники розвитку моторної функції за моторними шкалами:

- шкала дитячої лікарні Філадельфії для визначення нервово-м'язових розладів у немовлят (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND));
- шкала Бейлі (Bayley Scales of Infant and Toddler Development);

³<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

- шкала Неврологічного обстеження немовлят за Хаммерсмітом (Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2))

Безпека:

- небажані явища
- відміна препарату.

В досьє надано обґрунтування вибору в якості компаратора найкращу підтримуючу терапію, оскільки на сьогодні дана медична технологія найчастіше використовується в Україні. Хоча препарат нусінерсен зареєстрований в Україні, за даними заявника, не використовувався в Україні (опитування медичних експертів), він вже активно використовується в світовій клінічній практиці і розглядається як певний стандарт етіопатогенетичної терапії в світі. Тому компараторами вибрано стандартну практику лікування – найкращу підтримуючу у терапію та препарат нусінерсен.

Обґрунтування заявника щодо вибору в якості компаратора лікарського засобу нусінерсен на основі того, що він активно використовується в світовій практиці і розглядається як певний стандарт етіопатогенетичної терапії в світі, не є коректним обґрунтуванням для умов України. Оскільки відповідно до рекомендацій Настанови з державної ОМТ компаратором має бути лікарський засіб або інша медична технологія порівняння, що є поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні, що широко застосовується в клінічній практиці, тому уповноваженим органом розглянуто найкращу підтримуючу терапію як основну технологію порівняння, а нусінерсен як додаткову технологію порівняння. За результатами аналізу ринку у Prozorro встановлено, що у 2021 році було укладено договір про закупівлю нусінерсену у кількості 21 флаконів.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки рисдипламу представлена в досьє за результатами однієї публікації дослідження FIREFISH частина 1 (Giovanni Baranello et al., 2021)⁴, однією конфіденційною повнотекстовою публікацією дослідження FIREFISH частина 2, двома конфіденційними клінічними звітами дослідження FIREFISH (частина 1 та частина 2) та стендовими доповідями результатів зазначених досліджень; публікація дослідження ENDEAR (Finkel et al., 2017)⁵, містила результати порівняння нусінерсену та найкращої підтримуючої терапії та була використана для подальшого непрямого порівняння.

Оскільки не існує прямих (head-to-head) порівняльних досліджень рисдипламу, підтримуючої терапії та нусінерсену, згідно з рекомендаціями COCHRANE, NICE та відповідно до Настанови з державної ОМТ, заявник застосував підхід непрямого порівняння лікування (Indirect treatment comparison, ITC).

⁴ Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy/ Giovanni Baranello et al.// N Engl J Med 2021;384:915-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2009965. February 24, 2021.

⁵ Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy/ R.S. Finkel et al.// N Engl J Med 2017;377:1723-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752. November 2, 2017.

Для вибору методу непрямого порівняння лікування побудована мережа включених досліджень FIREFISH та ENDEAR.

Беручи до уваги, що отримана мережа є “відключеною” (дослідження FIREFISH є одноступовим та немає відносних оцінок ефективності порівняно з найкращою підтримуючою терапією), непряме порівняння лікування проводили за методами некорегованого (наївного) порівняння та неприв'язаного узгодженого скоригованого непрямого порівняння після коригування відмінностей в характеристиках категорій пацієнтів (Unanchored Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC).

FIREFISH - відкрите багатоцентрове клінічне дослідження фази II/III, що оцінювало безпеку, переносимість, фармакокінетику, фармакодинаміку та ефективність рисдипламу у немовлят із СМА 1-го типу. Дослідження складалось з двох частин, частини пошуку дози (частина 1) за участі 21 дитини та підтверджуючої частини (частина 2) за участі 41 дитини. У частині 2 вивчалась ефективність та безпека рисдипламу у дозі, обраній у частині 1.

Критерії включення пацієнтів до клінічного дослідження: підтверджений діагноз 5q-СМА з двома копіями гена SMN2; вік пацієнта від 1 до 7 місяців (210 днів) на момент скринінгу; отримання належного харчування та гідратації. Критерії виключення: пацієнтів не включали в дослідження, якщо вони раніше отримували SMN2 таргетовану або генну терапію; потребували інвазивну/неінвазивну вентиляцію або трахеостомію; рівень сатурації кисню SaO₂ < 95% з або без вентиляційної підтримки.

В характеристиці пацієнтів на початковому етапі в дослідженні FIREFISH частина 1, кількість дітей, які використовували респіраторну підтримку в групі високої дози становила 5/17 (29%) пацієнтів, а в FIREFISH частина 2, кількість пацієнтів, які отримували вентиляційну підтримку або очищення дихальних шляхів становила 12 (29%) пацієнтів.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості дослідження FIREFISH за допомогою інструменту AHRQ для одноступових випробувань та питань 12 доменів, спільних для 5 найбільш відомих інструментів оцінки для нерандомізованих досліджень ACROBAT-NRSI (A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions), ROBINS-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies—of Interventions), чек-листів CASP (Critical Appraisal Skills Programme) та SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), шкали Newcastle-Ottawa за M. Quigley. За оцінкою заявника дані дослідження FIREFISH оцінені як такі, що мають низький ризик упередженості (низький ризик систематичної помилки).

ENDEAR - багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження за участі 121 пацієнта (80 пацієнтів у групі нусінерсену, та 41 пацієнт у групі контролю).

Критерії включення пацієнтів до клінічного дослідження: генетичний діагноз СМА з двома копіями гена SMN2, вік пацієнтів молодше 6 місяців (180 днів) з появи клінічних симптомів характерних для СМА та молодше 7 місяців

(210 днів) на момент скринінгу; отримання належного харчування та гідратації. Критерії виключення: рівень сатурації кисню $< 96\%$ без вентиляційної підтримки на момент скринінгу; наявність симптомів СМА на протязі першої неділі після народження; наявність будь-якої гострої хвороби на момент скринінгу. В характеристиці пацієнтів на початковому етапі, кількість дітей, які використовували вентиляційну підтримку в групі найкращої підтримуючої терапії становила 6/41 (15%) пацієнтів, а в групі нусінерсену 21/80 (26%).

Заявником було проведено оцінку ризику упередженості клінічного дослідження ENDEAR за допомогою контрольного списку NICE.

Під час експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ проведена верифікація оцінки методологічної якості публікації Finkel et al., 2017 за допомогою адаптованого листа оцінки досьє щодо проведення державної ОМТ (лікарських засобів) на етапі фахової експертизи. Дослідження ENDEAR було рандомізоване, однак метод рандомізації не згадується, але вказаний стратифікаційний фактор, що враховувався при рандомізації; у дослідженні до пацієнтів і дослідників застосовувався «сліпий метод», групи лікування та група контролю мали відмінності на початку дослідження (вік на момент встановлення діагнозу, щодо використання штучної вентиляції легень та наявності симптомів СМА), що могло вплинути на результати дослідження. З урахуванням вищезазначених методологічних недоліків даного контрольованого випробування, публікація оцінена як така, що має прийнятну методологічну якість.

Дослідження FIREFISH заявником оцінено як таке, що має низький рівень упередженості. Лист оцінки щодо проведення державної ОМТ (лікарських засобів) на етапі фахової експертизи не передбачає оцінку досліджень без порівняння (однорупове, single-arm study), однак відповідно до Настанови з державної ОМТ дослідження без порівняння серед експериментальних досліджень має найнижчий ступінь доказовості.

Кінцевими точками, за якими порівнювали обрані медичні технології в непрямому порівнянні були: виживаність без подій (смерть або постійна вентиляція легень), загальна виживаність, показники рухових навичок дитини за шкалою HINE-2 та CHOP-INTEND, побічні явища.

Виживаність без події (виживаність без постійної вентиляції легень) (аналізи проводились із використанням 12-місячних даних дослідження FIREFISH та даних дослідження ENDEAR (усі дані доступні на момент останнього зрізу, середній час перебування пацієнтів в групі нусінерсену становив 283 днів, а середній час перебування пацієнтів у групі найкращої підтримуючої терапії становив 187 днів)).

Виживаність без події у дослідженні FIREFISH визначали як життя без використання постійної вентиляції (трахеостомії або неінвазивної вентиляції) протягом ≥ 16 годин на добу безперервно протягом > 3 тижнів або безперервної інтубації протягом > 3 тижнів, за відсутності або після розрешення гострої респіраторної події).

У дослідженні ENDEAR постійну вентиляцію визначали як трахеостомію або ≥ 16 годин на добу неінвазивної вентиляції в день безперервно протягом >21 дня.

За результатами некорегованого (наївного) порівняння і MAIC рисдиплам перевершує **найкращу підтримуючу терапію**: HR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]) при наївному порівнянні та HR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]) при аналізі MAIC.

Результати аналізу також показують, що рисдиплам може бути більш ефективним, ніж **нусінерсен**: HR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]) при наївному порівнянні та HR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]) при аналізі MAIC.

Таблиця 3. Співвідношення ризиків для виживаності без постійної вентиляції

Терапія (Дослідження)	Наївне порівняння		MAIC	
	До узгодження Кількість подій / Розмір вибірки	HR для Рисдиплам vs Компаратор (95% CI)	Після узгодження Зважена кількість подій / Сума ваг	HR для Рисдиплам vs Компаратор (95% CI)
Рисдиплам (FIREFISH)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Нусінерсен (ENDEAR)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Найкраща підтримуюча терапія (ENDEAR)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CI, Довірчі інтервали (статистичний бутстреп; бутстреп вибірка N=1000); HR, hazard ratio – співвідношення ризиків

Загальна виживаність (аналізи проводились із використанням 12-місячних даних FIREFISH та даних дослідження ENDEAR (усі дані доступні на момент останнього зрізу, середній час перебування пацієнтів в групі нусінерсену становив 283 днів, а середній час перебування пацієнтів у групі найкращої підтримуючої терапії становив 187 днів.)).

За результатами некорегованого (наївного) порівняння і MAIC рисдиплам перевершує **найкращу підтримуючу терапію**: HR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]) при наївному порівнянні та HR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]) при аналізі MAIC. Результати аналізу також показують, що рисдиплам може бути більш ефективним, ніж **нусінерсен**: HR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]) при наївному порівнянні та HR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]) при аналізі MAIC.

Таблиця 4. Співвідношення ризиків для загальної виживаності

Терапія (Дослідження)	Наївне порівняння		МАІС	
	До узгодження Кількість подій / Розмір вибірки	HR для Рисдиплам vs Компаратор (95% CI)	Після узгодження Зважена кількість подій / Сума ваг	HR для Рисдиплам vs Компаратор (95% CI)
Рисдиплам (FIREFISH)	██████████	██████████	██████████	██████████
Нусінерсен (ENDEAR)	██████████	██████████	██████████	██████████
Найкраща підтримуюча терапія (ENDEAR)	██████████	██████████	██████████	██████████

CI, Довірчі інтервали (статистичний бутстреп; бутстреп вибірка N=1000); HR, hazard ratio – співвідношення ризиків

Аналіз результатів за іншими кінцевими точками, а саме досягнення моторних функцій за моторними шкалами HINE-2 та CHOP-INTEND проводився за двома наборами даних:

1. Базовий сценарій: використання модифікованого набору даних FIREFISH за 6 місяців до обробки даних (тобто із середньою тривалістю спостереження ~ 9 місяців). Це було зроблено з метою узгодження даних із результатами дослідження ENDEAR, яке було припинено достроково, і тому пацієнти знаходились в групі нусінерсену в середньому ~ 9 місяців. Вказаний модифікований набір даних по рисдипламу має середню тривалість спостереження (283 дні) подібну до ENDEAR (середній час спостереження в ENDEAR в групі нусінерсену становив 280 днів).

2. Розширений сценарій: Використання 12-місячних даних FIREFISH. Як зазначено у досьє, ці результати упереджені на користь рисдипламу, оскільки пацієнти довше отримували лікарський засіб та мали довший період спостереження порівняно з ENDEAR. Дані результати представлені заявником для повноти аналізу.

Показники рухових навичок дитини за шкалою HINE-2 (включаючи загальну відповідь та досягнення певних етапів: повний контроль положення голови, перевертання, сидіння без підтримки (стійке положення і повороти), сидіння з підтримкою і без, стояння з опорою та без).

Таблиця 5. Досягнення моторних рубежів за HINE-2 з використанням даних FIREFISH за 6 місяців до обробки даних (базовий сценарій)

Показник	Компаратор (Дослідження)	Наївне порівняння			МАІС		
		До узгодження Кількість відповідей / Розмір вибірки (% відповідачів [95% CI])	OR для Рисдиплам vs Компаратор (95% CI)	RR для Рисдиплам vs Компаратор (95% CI)	Після узгодження Зважена кількість відповідей / Розмір вибірки (% відповідачів [95% ДІ])	OR для Рисдиплам vs Компаратор (95% CI)	RR для Рисдиплам vs Компаратор (95% CI)
Загальна відповідь	Рисдиплам [†] (FIREFISH)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Нусінерсен [§] (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ [§] (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Повний контроль положення голови	Рисдиплам [†] (FIREFISH)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Нусінерсен [§] (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ [§] (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Перевертання	Рисдиплам [†] (FIREFISH)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Нусінерсен [§] (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ [§] (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Самостійне сидіння без підтримки	Рисдиплам [†] (FIREFISH)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Нусінерсен [§] (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ [§] (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Сидіння з підтримкою та без	Рисдиплам [†] (FIREFISH)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Нусінерсен [§] (ENDEAR)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	НПТ [§] (ENDEAR)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Стояння з опорою та без	Рисдиплам [†] (FIREFISH)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Нусінерсен [§] (ENDEAR)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	НПТ [§] (ENDEAR)	██████	██████	██████	██████	██████	██████

CI, Довірчі інтервали (статистичний бутстреп; бутстреп вибірка N=1000); OR, Odds Ratio – відношення шансів; RR, Relative risk – відносний ризик; НПТ – найкраща підтримуюча терапія; [†] оцінка за HINE у дні 0, 119, 245 та 364; [§] оцінка за HINE у дні 183, 302 та 394; * OR рахувались з використанням «half-cell correction»; CI Клоппера-Пірсона; [†] ORs не були пораховані у зв'язку з 0 випадків

При подальших фармакоекономічних розрахунках у досьє були використані результати моторної функції за шкалою HINE-2, а саме точки сидіння з підтримкою та без, стояння з опорою та без. Аналіз результатів MAIC показав, що показник сидіння з підтримкою та без був кращим при застосуванні рисдипламу порівняно з найкращою підтримуючою терапією: OR ██████ (95% CI ██████), показник стояння з опорою не був розрахований у зв'язку з відсутністю випадків у обох групах. При наївному порівнянні рисдипламу з найкращою підтримуючою терапією показник сидіння з підтримкою та без був кращим для групи рисдипламу (OR ██████ (95% CI ██████)), показник стояння з опорою не був розрахований у зв'язку з відсутністю випадків у обох групах.

Результат порівняння рисдипламу з нусінерсеном за аналізом MAIC свідчить про те, що рисдиплам може бути більш ефективним за показником сидіння з підтримкою та без (OR ██████ (95% CI ██████)), а нусінерсен за показником стояння з опорою та без (OR ██████ (95% CI ██████)). При наївному порівнянні рисдипламу з нусінерсеном, нусінерсен мав кращі показники: OR для показник сидіння з підтримкою та без становив ██████ (95% CI ██████), а OR для показника стояння з опорою та без становив ██████ (95% CI ██████).

Таблиця 6. Досягнення моторних рубежів за HINE-2 з використанням даних FIREFISH за 12 місяців (розширений сценарій)

Показник	Компаратор (Дослідження)	Наївне порівняння			МАІС		
		До узгодження Кількість відповідей / Розмір вибірки (% відповідачі в [95% CI])	OR для Рисдиплам vs Компаратор (95% CI)	RR для Рисдиплам vs Компаратор (95% CI)	Після узгодження Зважена кількість відповідей / Розмір вибірки (% відповідачі в [95% CI])	OR для Рисдиплам vs Компаратор (95% CI)	RR для Рисдиплам vs Компаратор (95% CI)
Загальна відповідь	Рисдиплам [‡] (FIREFISH)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Нусінерсен [§] (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ [§] (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Повний контроль положення голови	Рисдиплам [‡] (FIREFISH)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Нусінерсен [§] (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ [§] (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Перевертання	Рисдиплам [‡] (FIREFISH)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Нусінерсен [§] (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ [§] (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Самостійне сидіння без підтримки	Рисдиплам [‡] (FIREFISH)	████████	████████	████████	████████	████████	████████

	Нусінерсен § (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ§ (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Сидіння з підтримкою та без	Рисдиплам † (FIREFISH)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Нусінерсен § (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ§ (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Стояння з опорою та без	Рисдиплам † (FIREFISH)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Нусінерсен § (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ§ (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
CI, Довірчі інтервали (статистичний бутстреп; бутстреп вибірка N=1000); OR, Odds Ratio – відношення шансів; RR, Relative risk – відносний ризик; НПТ – найкраща підтримуюча терапія; † оцінка за HINE через 12 місяців; § оцінка за HINE у дні 183, 302 та 394; * OR рахувались з використанням «half-cell correction»; °CI Клоппера-Пірсона							

Для проведення подальших фармакоекономічних розрахунків у досьє були використані результати моторної функції за шкалою HINE-2, а саме точки сидіння з підтримкою та без, стояння з опорою та без. Аналіз результатів MAIC показав, що показник сидіння з підтримкою та без був кращим у рисдипламу порівняно з **найкращою підтримуючою терапією**: OR ██████ (95% CI ██████), показник стояння з опорою та без становив OR ██████ (95% CI ██████).

При наївному порівнянні рисдипламу з найкращою підтримуючою терапією OR для показника сидіння з підтримкою та без становило ██████ (95% CI ██████), а OR для показника стояння з опорою та без становив ██████ (95% CI ██████).

Результат порівняння рисдипламу з **нусінерсеном** за аналізом MAIC свідчить про те, що рисдиплам може бути більш ефективним за показником сидіння з підтримкою та без (OR ██████ (95% CI ██████)), та стояння з опорою та без (OR ██████ (95% CI ██████)). При наївному порівнянні рисдипламу з

нусінерсеном підтверджується перевага рисдипламу: OR для показника сидіння з підтримкою та без становив [REDACTED] (95% CI [REDACTED]), а OR для показника стояння з опорою та без становив [REDACTED] (95% CI [REDACTED]).

Показники рухових навичок дитини за шкалою CHOP-INTEND (аналіз був проведений для двох кінцевих точок за CHOP-INTEND: покращення кількості балів на ≥ 4 бали від вихідного рівня та досягнення загальної кількості балів (щонайменше 40 балів).

1) Базовий сценарій: результати за шкалою CHOP-INTEND з використанням даних FIREFISH за 6 місяців до обробки даних та даних дослідження ENDEAR.

Результати наївного порівняння та MAIC показують, що рисдиплам має кращі показники рухових навичок за шкалою CHOP-INTEND порівняно з **найкращою підтримуючою терапією**. Результати аналізу MAIC демонструють покращення на ≥ 4 бали від вихідного рівня: OR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]) та досягнення ≥ 40 балів (OR [REDACTED] (95 % CI [REDACTED])). При наївному порівнянні також було покращення рухових навичок на ≥ 4 бали від вихідного рівня при застосуванні рисдипламу: OR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]) та досягнення ≥ 40 балів (OR [REDACTED] (95 % CI [REDACTED])).

Результати аналізу MAIC також свідчать про те, що рисдиплам може бути ефективнішим за **нусінерсен** з точки зору покращення рухових навичок за шкалою CHOP-INTEND на ≥ 4 бали від вихідного рівня: OR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]) та досягнення ≥ 40 балів (OR [REDACTED] (95% CI [REDACTED])). Наївне порівняння також свідчить про більш високу ефективність рисдипламу у порівнянні з нусінерсеном у покращенні оцінки за CHOP-INTEND на ≥ 4 балів від вихідного рівня: OR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]). Щодо досягнення ≥ 40 балів за CHOP-INTEND (OR [REDACTED] (95% CI [REDACTED])), оцінка є сприятливою щодо рисдипламу, однак 95% CI включає OR < 1 .

2) Розширений сценарій: результати за шкалою CHOP-INTEND з використанням даних FIREFISH за 12 місяців та даних дослідження ENDEAR.

Результати наївного порівняння та MAIC показують, що рисдиплам має кращі показники рухових навичок за шкалою CHOP-INTEND порівняно з **найкращою підтримуючою терапією**. Результати аналізу MAIC демонструють покращення на ≥ 4 бали від вихідного рівня: OR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]) та досягнення ≥ 40 балів (OR [REDACTED] (95 % CI [REDACTED])). При наївному порівнянні також було покращення рухових навичок на ≥ 4 бали від вихідного рівня при застосуванні рисдипламу: OR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]) та досягнення ≥ 40 балів (OR [REDACTED] (95 % CI [REDACTED])).

Результати аналізу MAIC також свідчать про те, що рисдиплам може бути ефективнішим за **нусінерсен** з точки зору покращення рухових навичок за шкалою CHOP-INTEND на ≥ 4 бали від вихідного рівня: OR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]) та досягнення ≥ 40 балів (OR [REDACTED] (95% CI [REDACTED])). Наївне порівняння також свідчить про більш високу ефективність рисдипламу у порівнянні з нусінерсеном в покращенні оцінки за CHOP-INTEND на ≥ 4 балів

від вихідного рівня: OR [REDACTED] (95% CI [REDACTED]) Щодо досягнення ≥ 40 балів за CHOP-INTEND (OR [REDACTED] (95% CI [REDACTED])).

При проведенні фахової експертизи встановлено, що у досьє подані дані відкритого багатоцентрового одногрупового дослідження фази II/III FIREFISH, в якому вивчали безпеку, переносимість, фармакокінетику, фармакодинаміку та ефективність рисдикламу у немовлят із СМА 1-го типу.

Відносні ефекти лікування були визначені для об'єднаних даних пацієнтів групи високої дози частини 1 дослідження FIREFISH і всіх пацієнтів частини 2 FIREFISH.

Заявником надано результати спостереження 24 місяців в частинах 1 та 2 дослідження FIREFISH, котрі були представлені на міжнародних конгресах 2020 – 2021 року у вигляді стендових доповідей. Дані результати у досьє наведені лише для додаткової інформації та не були включені у подальше непряме порівняння лікування у зв'язку з тим, що повний звіт клінічного дослідження наразі, необхідний для обраного інструменту непрямого порівняння лікування, ще не доступний. У зв'язку з цим дані результати не були представлені у висновку.

Для проведення непрямого порівняння використовували окрім дослідження FIREFISH дані багатоцентрового, рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження ENDEAR за участі 121 пацієнта (80 пацієнтів у групі нусінерсену, та 41 пацієнт у групі контролю).

Непряме порівняння рисдикламу, найкращої підтримуючої терапії та нусінерсену проводили за методами некорегованого (наївного) порівняння та неприв'язаного узгодженого скоригованого непрямого порівняння після коригування відмінностей в характеристиках категорій пацієнтів (Unanchored Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC). Запропонована заявником методика порівняння препаратів рисдикламу, нусінерсену та найкращої підтримуючої терапії через скориговане непряме порівняння після корекції відмінностей категорій пацієнтів (методика MAIC) в даному випадку є цілком обґрунтованою. Дана методика опублікована також у документі «NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 18: METHODS FOR POPULATION-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS IN SUBMISSIONS TO NICE»⁶. Описана у досьє методика (та формули) відповідає регламенту проведення даного аналізу.

Слід зазначити, що заявником наведено теоретичні основи застосованої методики, проте не наведено самі результати розрахунку з елементами моделі, вагових коефіцієнтів моделі, що були основою для формування прогнозованої когорти рисдикламу і прогнозованих результатів лікування для даної когорти. Тому наведені прогностичні оцінки не підлягають технічній перевірці і можуть бути оцінені тільки за результативними даними без оцінки коректності розрахунків. В даному випадку може бути проведена оцінка за

⁶ <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/05/Population-adjustment-TSD-FINAL.pdf>

принципом, що обрана методика є правильною і механізм її реалізації дозволяє очікувати прийнятні результати аналізу.

Крім того, заявник самостійно відмічає, що за рахунок невеликого числа спостережень дане непряме порівняння має певні методичні обмеження і базується не на оцінці розподілів окремих параметрів (що передбачає класичний механізм реалізації методики МАІС), а на середніх вихідних характеристиках, що знижує точність оцінки і може підвищувати ризик похибки. Такий підхід не можна вважати хибним для даної ситуації, проте, визначення розподілів на обмеженому числі спостережень матиме також обмежену точність.

У досьє аналізувались дані FIREFISH за 6 місяців до обробки даних та 12 місяців. Середній час перебування пацієнтів у дослідженні ENDEAR в групі нусінерсену становив 283 днів, однак середній час перебування пацієнтів у групі найкращої підтримуючої терапії у дослідженні ENDEAR становив 187 днів. Така різниця у дослідженні ENDEAR пояснюється тим, що відсоток померлих немовлят у групі найкращої підтримуючої терапії був значно вищим.

Наведені дослідження мали спільні первинні та вторинні кінцеві точки. Спільними кінцевими точками, які стали оціночними для порівняння були загальна виживаність та виживаність без події, досягнення моторних функцій за шкалою HINE-2 (відсоток пацієнтів, що дали відповідь на лікування, відсоток з повним контролем положення голови, відсоток що сидять без підтримки, які сидять з підтримкою, які повертаються, які стоять), за шкалою CHOP-INTEND (покращення ≥ 4 балів від вихідного рівня, за загальною оцінкою ≥ 40 балів), наявність небажаних явищ, серйозних небажаних явищ.

Разом з тим, дослідження мали розбіжності за загальним балом за шкалою CHOP-INTEND та тривалістю дослідження. Ці фактори разом з віком при першій дозі та тривалістю симптомів заявник поклав в основу модифікації масиву даних дослідження FIREFISH для забезпечення можливості порівняння з результатами дослідження ENDEAR. В дослідженнях заявник відзначає й інші чинники розбіжностей, однак у процесі аналізу їх вплив на результати визначено як не суттєвий (статистично не значимий), тому вони не визначені для формування модифікованого набору даних.

При розрахунку відносних показників клінічної ефективності щодо виживаності без події (виживаності без постійної вентиляції легень), загальної виживаності використовували 12-місячні дані дослідження FIREFISH та ~ 9 місячні дані дослідження ENDEAR.

Під час проведення фахової експертизи публікації дослідження ENDEAR (Finkel et al., 2017) було встановлено, що у результаті терапії у групі нусінерсену кількість пацієнтів, які не потребували постійної вентиляції легень, становила 62 із 80 пацієнтів, у групі найкращої підтримуючої терапії - 28 із 41 пацієнта.

Оцінка результатів демонструє перевагу рисдипламу у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією як для найвісного порівняння, так і для МАІС. Рисдиплам був ефективнішим ніж найкраща підтримуюча терапія для виживаності без постійної вентиляції (HR= [REDACTED]) при найвісному порівнянні та (HR [REDACTED]) для МАІС. Аналогічно для загальної виживаності рисдиплам був ефективнішим ніж найкраща підтримуюча терапія: HR= [REDACTED] при найвісному порівнянні та (HR [REDACTED]) при МАІС. Оцінки є статистично значимі.

Відношення ризиків для виживаності без постійної вентиляції рисдиплам/нусінерсен HR= [REDACTED] та [REDACTED] для МАІС когорти. Аналогічно для загальної виживаності рисдиплам/нусінерсен: HR= [REDACTED] та [REDACTED] для МАІС когорти. Оцінки є статистично значимі.

Досягнення рухових функцій за моторними шкалами HINE-2 та CHOP-INTEND проводився за двома наборами даних, а саме базовим сценарієм з використанням даних FIREFISH за 6 місяців до обробки даних (тобто із середньою тривалістю спостереження ~ 9 місяців) та ~ 9 місячними даними дослідження ENDEAR. Як зазначено у досьє, результати розширеного сценарію упереджені на користь рисдипламу, оскільки пацієнти довше отримували рисдиплам та мали довший період спостереження порівняно з ENDEAR, однак дані результати представлені заявником для повноти аналізу.

При подальших фармакоеконічних розрахунках у досьє були використані показники моторних функцій за шкалою HINE-2, а саме сидіння з підтримкою та без, стояння з опорою та без з базового та розширеного сценарію.

При проведенні порівняння з **найкращою підтримуючою терапією** рисдиплам мав суттєво кращі показники основних рухових функцій, а саме загальна відповідь, повний контроль положення голови, самостійне сидіння без підтримки, сидіння з підтримкою та без. ORs для рисдипламу в порівнянні з найкращою підтримуючою терапією для рухових функцій за шкалою HINE-2 при **базовому сценарії (6 місяців)**, а саме перевертання, стояння з опорою та без не були перераховані у зв'язку з 0 випадків.

Під час проведення експертизи досьє рисдипламу встановлено, що за результатами некорегованого (найвісного) порівняння з використанням даних дослідження FIREFISH за **6 місяців до обробки даних** та даних дослідження ENDEAR рисдиплам був більш ефективним порівняно з **нусінерсеном** за такими руховими навичками, які оцінювали за моторною шкалою HINE-2: загальна відповідь, повний контроль положення голови, самостійне сидіння без підтримки, однак різниця у результаті не є статистично значущою. За руховими функціями сидіння з підтримкою та без (OR [REDACTED]) та стояння з опорою та без (OR [REDACTED]) рисдиплам поступався нусінерсену, однак різниця у результаті була статистично не значуща. Аналіз результатів МАІС продемонстрував перевагу рисдипламу порівняно з нусінерсеном за такими руховими рубежами, які оцінювали за моторною

шкалою HINE-2: загальна відповідь, повний контроль положення голови, самостійне сидіння без підтримки. Рисдиплам демонстрував також перевагу щодо сидіння з підтримкою та без, однак різниця за цим показником не є статистично значущою. За руховими навичками стояння з опорою та без рисдиплам поступався нусінерсену (OR ██████████), однак різниця у результаті була статистично не значуща.

Результати наївного порівняння та MAIC з використанням **12-місячних** даних також продемонстрували перевагу у клінічній ефективності рисдипламу порівняно з **найкращою підтримуючою терапією** за всіма руховими функціями за шкалою HINE-2. Однак необхідно зазначити, що різниця у клінічній ефективності рисдипламу порівняно з найкращою підтримуючою терапією щодо рухової навички стояння з опорою та без були статистично не значущі (наївне порівняння OR ██████████ та MAIC OR ██████████).

За результатами некорегованого (наївного) порівняння з використанням **12-місячних даних** дослідження FIREFISH та даних дослідження ENDEAR рисдиплам порівняно з **нусінерсеном** демонструє кращу клінічну ефективність щодо основних рухових функцій за шкалою HINE-2: загальна відповідь, повний контроль положення голови, самостійне сидіння без підтримки. За руховими функціями перевертання (OR ██████████), сидіння з підтримкою та без (OR ██████████) та стояння з опорою та без (OR ██████████), рисдиплам демонструє перевагу, однак різниця у результаті не є статистично значущою.

Аналіз результатів MAIC (12 місячні дані) продемонстрував перевагу рисдипламу порівняно з нусінерсеном за такими руховими навичками: загальна відповідь, повний контроль положення голови, самостійне сидіння без підтримки, сидіння з підтримкою та без OR. За руховими навичками перевертання (OR ██████████), стояння з опорою та без (OR ██████████) рисдиплам демонструє перевагу, однак різниця у результаті не є статистично значущою.

Результати за моторною шкалою CHOP-INTEND не були використані при подальшому фармакоеконічному аналізі досьє.

Заявник вказує, що слабкими сторонами аналізу є відключена мережа, що обмежує можливості непрямого порівняння, невелика вибірка і відкритий дизайн дослідження FIREFISH. Всі наведені зауваження, в тому числі для методики MAIC, не визначають абсолютну точність клінічної переваги рисдипламу і потребують врахування певної суб'єктивності оцінки та наявності припущень у проведенні оцінок. В тому числі це актуально за окремими показниками ефективності, де досягнуті результати мали оцінку 0 (не були визначені у жодного пацієнта) і оцінювались шляхом методики «half-cell correction», що може мати корекцію результатів в рутинній клінічній практиці при збільшенні кількості пацієнтів чи збільшенні періоду спостереження.

Варто звернути увагу, що хоча методика проведення непрямого порівняння виконана правильно і результати демонструють перевагу рисдипламу над найкращою підтримуючою терапією та нусінерсеном, вони містять високий ризик упередженості беручи до уваги вище надані недоліки.

Щодо результатів аналізу безпеки заявленого ЛЗ рисдиплам порівняння проводилося з використанням непрямого порівняння лікування за методом некорегованого (наївного) порівняння та неприв'язаного узгодженого скоригованого непрямого порівняння після коригування відмінностей в характеристиках категорій пацієнтів (Unanchored Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC).

Аналіз у дос'є проводився для трьох клінічних точок з безпеки: будь-яке небажане явище, будь-яке небажане явище, що призвело до припинення лікування, та будь-яке серйозне небажане явище.

Аналіз результатів щодо безпеки проводився за двома наборами даних (базовий та розширений сценарій).

1) Базовий сценарій: результати з використанням даних FIREFISH протягом 6 місяців до обробки даних та даних дослідження ENDEAR.

Згідно дос'є результати аналізу базового сценарію свідчать про те, що рисдиплам може бути пов'язаний з меншою кількістю небажаних явищ, що призвели до припинення лікування та будь-яких серйозних небажаних явищ у порівнянні з нусінерсеном та найкращою підтримуючою терапією як при наївному порівнянні, так і MAIC. З точки зору будь-якого небажаного явища, аналіз не показав різниці між рисдипламом та нусінерсеном або найкращою підтримуючою терапією. Точкові оцінки вказують на те, що рисдиплам може бути співставним з нусінерсеном і бути пов'язаним із меншою кількістю небажаних явищ порівняно з найкращою підтримуючою терапією, однак довірчі інтервали включають OR нижче 1.

Таблиця 7. Результати з безпеки з використанням даних FIREFISH протягом 6 місяців до обробки даних

Кінцева точка	Компаратор (Дослідження)	Наївне порівняння			MAIC		
		До узгодження Кількість подій / Розмір вибірки (% з НЯ [95% CI])	OR для Рисдипламу vs Компаратор (95% CI)	RR для Рисдипламу vs Компаратор (95% CI)	Після узгодження Зважена кількість подій / Розмір вибірки (% з НЯ [95% CI])	OR для Рисдипламу vs Компаратор (95% CI)	RR для Рисдипламу vs Компаратор (95% CI)
Будь-яке НЯ	Рисдиплам (FIREFISH)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

	Нусінерсен (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Будь-яке НЯ, що призвело до припинення лікування	Рисдиплам* (FIREFISH)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Нусінерсен (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Будь-яке серйозне НЯ	Рисдиплам (FIREFISH)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Нусінерсен (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
CI, Довірчі інтервали (статистичний бутстреп; бутстреп вибірка N=1000); OR, Odds Ratio – відношення шансів; RR, Relative risk – відносний ризик; НПТ – найкраща підтримуюча терапія; *Для узгодження з визначенням у ENDEAR смерть була включена як причина для припинення лікування; °CI Клоппера-Пірсона							

Результати аналізу розширеного сценарію дозволяють припустити, що рисдиплам може бути пов'язаний із меншою кількістю небажаних явищ, що призводять до припинення лікування та будь-яких серйозних небажаних явищ порівняно з нусінерсеном та найкращою підтримуючою терапією як при наївному порівнянні, так і в МАІС. Що стосується будь-якого небажаного явища, аналіз припускає, що рисдиплам може бути пов'язаний з дещо більшою кількістю повідомлень про будь-які небажані явища, ніж нусінерсен та найкраща підтримуюча терапія, як при наївному порівнянні, так і в МАІС. Однак оцінки наближаються до 1 та довірчі інтервали також включають оцінки, в яких рисдиплам буде пов'язаний з меншою кількістю небажаних явищ, що свідчить про несуттєву різницю.

Таблиця 8. Результати аналізу безпеки з використанням 12-місячних даних FIREFISH

	Компаратор	Наївне порівняння	МАІС

Кінцева точка	(Дослідження)	До узгодження Кількість подій / Розмір вибірки (% з НЯ [95% CI])	OR для Рисдипламу vs Компаратор (95% CI)	RR для Рисдипламу vs Компаратор	Після узгодження Зважена кількість подій / Розмір вибірки (% з НЯ [95% CI])	OR для Рисдипламу vs Компаратор (95% CI)	RR для Рисдипламу vs Компаратор (95% CI)
Будь-яке НЯ	Рисдиплам (FIREFISH)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Нусінерсен (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Будь-яке НЯ, що призвело до припинення лікування	Рисдиплам* (FIREFISH)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Нусінерсен (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Будь-яке серйозне НЯ	Рисдиплам (FIREFISH)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Нусінерсен (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	НПТ (ENDEAR)	████████	████████	████████	████████	████████	████████

CI, Довірчі інтервали (статистичний бутстреп; бутстреп вибірка N=1000); OR, Odds Ratio – відношення шансів; RR, Relative risk – відносний ризик; НПТ – найкраща підтримуюча терапія; *Для узгодження з визначенням у ENDEAR смерть була включена як причина для припинення лікування; °CI Клоппера-Пірсона

За даними найвісного порівняння та MAIC (6, 12 місяців) рисдиплам мав більш сприятливий профіль безпеки порівняно з **найкращою підтримуючою терапією та нусінерсеном** щодо небажаних явищ, що призвели до відміни лікування чи будь-яке серйозне небажане явище.

При подальших фармакоеконімічних розрахунках у досьє заявник обрав лише одне небажане явище - макуло-папульозну висипку, обгрунтовуючи тим, що дане небажане явище безпосередньо пов'язане із застосуванням препарату. У дослідженні FIREFISH частина 2, макуло-папульозна висипка спостерігалася у [REDACTED] пацієнтів.

Галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України з лікування спінальної м'язової атрофії відсутні. Звертаємо увагу, що станом на час підготовки висновку ведеться робота мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Прогресуючі м'язові дистрофії: спінальна м'язова атрофія» відповідно до наказу МОЗ від 18.08.2020 року № 1908.

Під час проведення експертизи та станом на дату підготовки висновку уповноваженим органом з державної ОМГ не знайдено міжнародних рекомендацій/клінічних настанов щодо лікування пацієнтів з СМА, в які було включено рисдиплам.

3) дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

З урахуванням спеціальної цінової пропозиції від заявника значення інкрементального показника ефективності витрат ICER для рисдипламу у порівнянні з **найкращою підтримуючою терапією** для лікування спінальної м'язової атрофії (СМА) 1 типу у пацієнтів віком від 2 місяців становить:

[REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY) з використанням перспективи державного платника;

[REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY) з використанням соціальної перспективи (включення прямих немедичних витрат та втрати продуктивності доглядачів);

[REDACTED] грн на рік доданого життя (LYG) з використанням перспективи державного платника;

[REDACTED] грн на рік доданого життя (LYG) з використанням соціальної перспективи (включення прямих немедичних витрат та втрати продуктивності доглядачів).

У порівнянні з нусінерсеном, рисдиплам є домінантною технологією (менш витратною та більш ефективною) для лікування СМА 1 типу у пацієнтів віком від 2 місяців як за умови використання перспективи держави, так і соціальної перспективи.

Значення інкрементального показника ефективності витрат ICER для рисдипламу у порівнянні з **найкращою підтримуючою терапією** перевищує показник 3 ВВП на душу населення для України, що є рекомендованим порогом готовності платити для України. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, такі витрати є неефективними, оскільки значення ICER перевищує показник 3 ВВП на душу населення (301 405,92 грн)

та 5 ВВП на душу населення (502 343,20 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2020 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 22.03.2021⁷.

Показники ICER для базового та альтернативних сценаріїв розраховувалися, виходячи з конфіденційної цінової пропозиції заявника на лікарський засіб рисдиплам ██████████ грн за 1 пляшку 60 мг рисдипламу, що є нижчою за задекларовану наказом МОЗ України № 72 від 19.01.2021 оптово-відпускну ціну на ██████████%.

4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу

Дані щодо ефективності витрат

Ефективність витрат рисдипламу була оцінена із застосуванням методів витрати-ефективність (cost-effectiveness) та витрати-корисність (cost-utility), в яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування рисдипламу.

Вибір методу фармакоеконічного аналізу “витрати-ефективність” та “витрати-користь” заявник обґрунтував тим, що рисдиплам має клінічні переваги у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією та нусінерсеном, що підтверджується даними відповідно до самостійно проведеного заявником непрямого порівняння з використанням досліджень FIREFISH (Baranello et al., 2021⁸) та ENDEAR (Finkel et al., 2017⁹). За даними самостійно проведеного заявником непрямого порівняння досліджень застосування рисдипламу порівняно з найкращою підтримуючою терапією для пацієнтів зі СМА I типу забезпечує покращення показників загальної виживаності, виживаності без постійної вентиляції, часу до смерті або постійної вентиляції легень, а також покращення у показниках рухової активності за шкалою HINE-2.

Фармакоеконічні розрахунки базуються на моделі марківського ланцюга з циклами тривалістю 1 місяць та часовим горизонтом 10 років. У моделі було застосовано корекцію напівциклу, а витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3%.

Модель передбачає 6 станів здоров'я для обох груп дослідження: «спроможність тільки лежати», «постійна вентиляція», «спроможність сидіти», «спроможність стояти» та «спроможність ходити», а також стан «смерть». В модель було включено як прямі, так і непрямі витрати (втрати ВВП, виплати за інвалідністю).

⁷ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2021/03/31.pdf>

⁸ Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, Mercuri E, Rose K, El-Khairi M, Gerber M, Gomi K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Seabrook T, Fontoura P, Servais L; FIREFISH Working Group. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2021 Mar 11;384(10):915-923. doi: 10.1056/NEJMoa2009965. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33626251.

⁹ Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752. PMID: 29091570.

Пацієнти входять в модель в стані «спроможність тільки лежати» відповідно до початкової характеристики популяції в дослідженні FIREFISH та дослідженні ENDEAR. Кожен місяць вони можуть переходити із одного стану в інший, або залишатися в тому самому стані. Для кожного пацієнта процес переходу відбувається до тих пір, доки він не перейде до стану «смерть».

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 9.

Таблиця 9. Результати фармакоеконічного аналізу рисдипламу за даними заявника

Етап	Назва етапу	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> найкраща підтримуюча терапія+рисдиплам</p> <p><i>Компаратор:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) найкраща підтримуюча терапія без рисдипламу 2) нусінерсен (альтернативний сценарій) <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: найвні пацієнти із СМА 1 типу європеоїдної раси</p> <p>Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника та з соціальної перспективи (додаткове включення прямих немедичних витрат та впливу втрати продуктивності одного з доглядачів).</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 10 років. Часовий горизонт 10 років заявником обрано тому, що при природному розвитку захворювання (без специфічного патогенетичного лікування) за цей термін більшість пацієнтів з СМА I типу помирає.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів становить 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: відповідно до самостійно проведеного заявником непрямого порівняння досліджень FIREFISH (Baranello et al., 2021¹⁰) та ENDEAR (Finkel et al., 2017¹¹).</p> <p>Дані щодо корисності при обраних станах: NICE ERG TA588¹² (отримані на основі дослідження Lloyd et al, 2019)¹³. Якість життя</p>

¹⁰Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, Mercuri E, Rose K, El-Khairi M, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Seabrook T, Fontoura P, Servais L; FIREFISH Working Group. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2021 Mar 11;384(10):915-923. doi: 10.1056/NEJMoa2009965. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33626251.

¹¹Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752. PMID: 29091570.

¹²Nusinersen for treating spinal muscular atrophy. Technology appraisal guidance [TA588] Final appraisal determination committee papers:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-6842813869>

¹³Lloyd AJ, Thompson R, Gallop K, Teynor M. Estimation Of The Quality Of Life Benefits Associated With Treatment For Spinal Muscular Atrophy. Clinicoecon Outcomes Res. 2019 Oct 25;11:615-622. doi: 10.2147/CEOR.S214084. PMID: 31749625; PMCID: PMC6818531.

		<p>людини, що доглядає за хворим, було взято за даними Rowell et al, 2020¹⁴ (середнє значення, згідно з опитувальником EQ-5D-3L для доглядачів).</p> <p>Результати лікування у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1,90 QALY для найкращої підтримуючої терапії без додавання рисдипламу і 9,04 QALY з додаванням рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 7,14 QALY. 2) 1,42 LYG для найкращої підтримуючої терапії без додавання рисдипламу і 6,54 LYG з додаванням рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 5,12 LYG. <p>Результати лікування у порівнянні з нусінерсеном (альтернативний сценарій):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 4,57 QALY для нусінерсену і 9,04 QALY з додаванням рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 4,47 QALY. 2) 3,45 LYG для нусінерсену і 6,54 LYG з додаванням рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 3,09 LYG. <p>Отже, за результатами економічної оцінки, у межах 10-річного часового горизонту було отримано результат у 1,90 QALY для найкращої підтримуючої терапії без додавання рисдипламу і 9,04 QALY з додаванням рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 7,14 QALY.</p> <p>При використанні альтернативного сценарію порівняння з нусінерсеном у межах 10-річного часового горизонту було отримано результат у 4,57 QALY для нусінерсену і 9,04 QALY з додаванням рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 4,47 QALY.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені у модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Прямі медичні витрати: діагностика (лабораторні дослідження та консультації відповідних спеціалістів); витрати на ЛЗ для специфічної патогенетичної терапії СМА I типу (рисдиплам, нусінерсен); витрати на процедуру введення специфічних патогенетичних ЛЗ (для нусінерсену); витрати на лікування побічної реакції (макуло-папульозної висипки), а також витрати на найкращу підтримуючу терапію (респіраторна підтримка, гастроентерологічна підтримка, ортопедична корекція, вакцинація, симптоматична терапія, діагностичні процедури, загальний догляд, моніторинг стану пацієнта та ускладнень хвороби). - Прямі немедичні витрати (за умови використання соціальної перспективи): транспортування пацієнта, адаптація домашніх умов, адаптація навчальних умов, немедичне обладнання.

¹⁴J Rowell et al. A real world study investigating the resource use and burden associated with spinal muscular atrophy from the perspective of patients and carers in the UK. Value in Health - December 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.1758>

		<p>- Непрямі витрати: державна соціальна допомога особам з інвалідністю з дитинства та дітям з інвалідністю; виплати державної допомоги на поховання; втрати ВВП внаслідок неможливості одного з батьків дитини з СМА працювати (втрата продуктивності).</p> <p>Вартість рисдипламу розрахована на підставі конфіденційної цінової пропозиції заявника.</p> <p>Вартість найкращої підтримуючої терапії надано на основі розрахунків із додаткового деталізованого звіту “Аналіз витрат ресурсів охорони здоров’я на лікування та догляд за пацієнтами дитячого віку зі спінальною м’язовою атрофією типу I–III в Україні”, 2020.</p> <p><i>Вартість найкращої підтримуючої терапії на основі розрахунків із додаткового звіту “Аналіз витрат ресурсів охорони здоров’я на лікування та догляд за пацієнтами дитячого віку зі спінальною м’язовою атрофією типу I–III в Україні” надано без періоджерел цін.</i></p> <p>Вартість нусінерсену - задекларована наказом МОЗ України №2841 від 09.12.2020 оптово-відпускна ціна, що становить 2 376 857,17 грн за флакон 5 мл.</p> <p>Результат моделювання за умови використання перспективи держави:</p> <p>Сумарні витрати на рисдиплам на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн</p> <p>Сумарні витрати на найкращу підтримуючу терапію на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн</p> <p>Сумарні витрати на нусінерсен на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн</p> <p>Різниця витрат у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією: ██████████ грн</p> <p>Різниця витрат у порівнянні з нусінерсеном: ██████████ грн</p> <p>Результат моделювання за умови використання соціальної перспективи:</p> <p>Сумарні витрати на рисдиплам на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн</p> <p>Сумарні витрати на найкращу підтримуючу терапію на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн</p> <p>Сумарні витрати на нусінерсен на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн</p> <p>Різниця витрат у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією: ██████████ грн</p> <p>Різниця витрат у порівнянні з нусінерсеном: ██████████ грн</p>
4	Результати	<p>Інкрементальний показник ефективності витрат ICER у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією з перспективи держави: ██████████ грн/QALY; ██████████ грн/LYG.</p>

		<p>Інкрементальний показник ефективності витрат ICER у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією з соціальної перспективи: ██████████ грн/QALY; ██████████ грн/LYG.</p> <p>За умови використання альтернативного сценарію порівняння з нусінерсеном рисдиплам є домінуючою технологією (менш витратною та більш ефективною) незалежно від використаної перспективи.</p> <p>Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості зі зміною 112 вхідних параметрів на $\pm 49\%$ та у межах довірчих інтервалів (для клінічних показників). Результат ICER за QALY був найбільш чутливим до зміни показника корисності для опікунів для категорії дітей, що мають змогу сидіти. При проведенні однофакторного аналізу чутливості показник ICER для рисдипламу у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією знаходився в межах від ██████████ грн/QALY до ██████████ грн/QALY. За умови використання альтернативного сценарію, при проведенні однофакторного аналізу чутливості показник ICER для рисдипламу у порівнянні з нусінерсеном знаходився в межах від ██████████ грн/QALY до ██████████ грн/QALY та був найбільш чутливим до зміни вартості нусінерсену.</p>
5.	<p>Припущення та обмеження аналізу ефективності витрат заявника</p>	<p>- Заявником в дос'є надано результати лише з соціальної перспективи (включення прямих немедичних витрат та втрати продуктивності доглядачів), а в фармакоеконімічній моделі проведено розрахунок як з соціальної перспективи, так і з перспективи держави.</p> <p>- Заявником у модель було додатково включено дані стосовно якості життя доглядачів, оскільки, за обґрунтуванням заявника, тягар захворювання на доглядачів пацієнтів із СМА є важливим компонентом у повноцінній оцінці навантаження на систему охорони здоров'я та родини пацієнтів. В дос'є було наведено результати дослідження Aranda-Reneo I et al, 2020¹⁵, в якому показано, що пацієнти із СМА отримують в середньому 10,02 ($\pm 6,67$) годин догляду у добу (всі типи СМА). При цьому, якщо для пацієнта використовують неінвазивну вентиляцію легень, середня кількість годин догляду на добу значно збільшується - 12,39 ($\pm 6,44$). Середня кількість доглядачів – два на одного пацієнта (діапазон від 1 до 3). За результатами дослідження Rowell et al, 2020¹⁶ показано значний вплив на якість життя доглядачів пацієнтів зі СМА: 76% зазначили, що мають симптоми хронічного больового синдрому; 71%</p>

¹⁵ Aranda-Reneo I, Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Litzkendorf S, Durand-Zaleski I, Tizzano EF, López-Bastida J. The Burden of Spinal Muscular Atrophy on Informal Caregivers. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020; 17(23):8989. <https://doi.org/10.3390/ijerph17238989>

¹⁶J Rowell et al. A real world study investigating the resource use and burden associated with spinal muscular atrophy from the perspective of patients and carers in the UK. RESEARCH REPORT NO: SL41797. JULY 2020.

		<p>страждають розладами сну та депресивним розладом тощо. Середня кількість доглядачів на одного пацієнта зі СМА становила 2,2 особи. Згідно з рекомендаціями NICE, наслідки для здоров'я як для пацієнтів, так і для осіб, які доглядають за ними, повинні бути враховані у економічних дослідженнях^{17,18}.</p> <p>Дані щодо якості життя доглядачів дітей із СМА I, II та III типу були отримані з даних опитувальників, створених для батьків/доглядачів (EQ-5D-3L). Кількість доглядачів у фармакоекономічних розрахунках заявником було взято з припущенням, що один (або двоє основних) доглядачів можуть бути безробітним/и або оформлювати листки непрацездатності по черзі, у випадку, якщо обидва доглядачі є працевлаштованими.</p> <p>- Показники користі (utilities) для розрахунку QALY були взяті за даними, отриманими для Великої Британії (Lloyd et al, 2019), що пов'язано із відсутністю відповідних даних для умов України. Дані щодо якості життя дітей із СМА I типу, були отримані з даних опитувальників, створених для клінічних експертів та батьків/доглядачів (EQ-5D-Y) з огляду на вік пацієнтів та відсутність у них можливості до самостійної комунікації. Показники корисності, що включені в модель, були визначені для клінічних станів, а не при застосуванні заявленої інтервенції.</p>
--	--	--

За даними заявника риздиклам забезпечує додаткові 7,14 QALY та 5,12 LYG порівняно із найкращою підтримуючою терапією та 4,47 QALY та 3,09 LYG порівняно із нусінерсеном.

При додаванні риздикламу додаткові витрати на один додатково набутий QALY у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією складають ██████████ грн/QALY і ██████████ грн/LYG за умови використання перспективи держави та ██████████ грн/QALY та на один додатково набутий рік життя - ██████████ грн/LYG за умови використання соціальної перспективи, що перевищує рекомендований поріг готовності платити для України.

За умови використання альтернативного сценарію порівняння з нусінерсеном, риздиклам є домінуючою технологією (менш витратною та більш ефективною), незалежно від використаної перспективи.

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 з СМА I типу включає перебування хворої дитини в умовах постійного нагляду одного з батьків (або доглядальниці), амбулаторного та

¹⁷NICE Guide to the methods of technology appraisal 2013 (PMG9) Process and methods Published: 4 April 2013 <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword>

¹⁸S. Wolowacz. Incorporation of utility estimates for caregivers and/or family members in economic evaluations. Presented at Workshop Including Caregiver / Family Member Quality of Life in Economic Evaluations – Your Questions Answered. Conference ISPOR Europe 2019, 2019-11, Copenhagen, Denmark https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/session105321.pdf?sfvrsn=747e2aa5_0

періодично стаціонарного нагляду педіатра, невролога, гастроентеролога, хірурга-ортопеда без специфічного патогенетичного лікування. В той час як в розрахунки Excel-моделі включаються два доглядачі. За умови включення лише одного доглядача у розрахунки ICER на QALY для рисдикламу у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією суттєво зростає.

За умови повного виключення доглядачів із розрахунків, рисдиклам стає більш витратною та менш ефективною технологією порівняно з найкращою підтримуючою терапією. Це обумовлено тим, що пацієнти, які використовують рисдиклам мають кращий показник загальної виживаності, проте переважна кількість пацієнтів із СМА I типу протягом усього горизонту моделювання перебуває в станах, для яких є характерними від'ємні показники корисності.

Також варто зауважити, що за припущенням заявника показник корисності для доглядачів є однаковим незалежно від стану пацієнта та складає 0,739 як для стану пацієнта "спроможність ходити", так і для стану "спроможність тільки лежати". У разі смерті пацієнта показник корисності доглядача дорівнює нулю (це еквівалентно стану смерті доглядача).

Значення ICER на LYG буде сталим за використання у розрахунках будь-якої кількості доглядачів.

2. За даними заявника часовий горизонт моделі Маркова становить 10 років із обґрунтуванням, що при природному розвитку захворювання (без специфічного патогенетичного лікування) за цей термін більшість пацієнтів з СМА I типу помирає. Водночас, відповідно до Excel-моделі та даних досьє, 53% пацієнтів, що лікувались рисдикламом, залишаються живими до кінця періоду спостереження (10 років). Оскільки часовий горизонт фармакоеконічного аналізу має бути достатньо тривалим, щоб провести оцінку відмінностей між результатами та витратами на оцінюваний лікарський засіб та компаратор, часовий горизонт моделі мав передбачати перехід всіх пацієнтів через всі стани моделі, а наразі такий перехід відбувається лише для пацієнтів, що застосовують найкращу підтримуючу терапію. За умови збільшення часового горизонту до 50 років, показник ICER зростає.

3. У базовому сценарії Excel-моделі, результати якого було надано в досьє, використано показники досягнення моторних функцій за HINE-2 з використанням даних FIREFISH за 6 місяців до обробки даних. В той час як в Excel-моделі заявника також представлено альтернативний сценарій використання показників досягнення моторних функцій за HINE-2 з використанням даних FIREFISH за 12 місяців. У випадку використання такого сценарію, значення показника ICER за QALY несуттєво зменшиться та буде становити ██████████ грн з перспективи держави та ██████████ грн з соціальної перспективи, що все ще перевищує поріг готовності платити для України.

4. Під час проведення державної ОМТ було встановлено наявність закупівлі лікарського засобу нусінерсен Департаментом охорони здоров'я

виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації) за ціною 1 919 952,76 грн за флакон 5 мл¹⁹, що на 19,22% менше за оптово-відпускну ціну, що використана в фармакоекономічній моделі. Використання в розрахунках закупівельної ціни призводить до того, що нусінерсен стає менш витратною та менш ефективною технологією, порівняно із рисдипламом.

Аналіз впливу на бюджет

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету рисдипламу порівняно з найкращою підтримуючою терапією та нусінерсеном на підставі прямих медичних витрат.

Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом рисдиплам, розраховано на підставі даних щодо поширеності (загальної кількості дітей до 5 років із СМА I типу без потреби у постійній вентиляції легень з попереднього року, які потенційно отримують найбільшу користь від лікування рисдипламом), захворюваності (очікуваної кількості дітей до 5 років із СМА I типу без потреби у постійній вентиляції легень) за виключенням тих, які обирають незареєстровані експериментальні методи лікування або виїжджають за кордон, та з урахуванням смертності.

Припущення, що були використані в аналізі впливу на бюджет:

- 1) зважаючи на те, що режим дозування рисдипламу залежить від віку та ваги пацієнта, для розрахунку прямих витрат на лікарський засіб було усереднено вагу та вік пацієнтів з метою узагальнення результатів та економічного моделювання, що не враховує певну різницю у індивідуальних антропометричних параметрах та їх динаміці з віком, для проведення розрахунків застосовано припущення про використання 11 флаконів рисдипламу на рік.
- 2) кількісний склад когорти містить невизначеність, оскільки в Україні відсутня офіційна статистика щодо кількості дітей, що народжуються з СМА I типу. Кількість пацієнтів з СМА I типу, яким в перспективі може бути показане лікування рисдипламом, оцінювалося на підставі даних Харківського благодійного фонду «Діти зі СМА», що опікується пацієнтами з СМА та веде реєстр таких хворих в Україні з 2004 року;
- 3) заявником використано припущення, що кількість пацієнтів із СМА I типу у віці до 5 років, що виїжджають за кордон на постійне проживання або вибирають експериментальні незареєстровані методи лікування щороку, складатиме 5 осіб кожного року протягом п'ятирічного горизонту аналізу, з огляду на історичні дані.

Необхідно враховувати, що потенційно можливе збільшення цільової когорти при забезпеченні пацієнтів з перспективи державного платника, оскільки кількість пацієнтів, що виїжджають за кордон та використовують незареєстровані методи лікування, може зменшитися і, відповідно, зросте

¹⁹<https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-05-24-002704-c>

кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, що може призвести до збільшення впливу на бюджет.

Варто зазначити, що, за даними заявника, наразі в міжнародну програму дореєстраційного доступу/співчутливого використання препарату Еврісді включено 55 українських пацієнтів з найбільш важкими 1 та 2 типами СМА на безоплатній основі за рахунок компанії до моменту комерційної доступності на території України.

Результати аналізу впливу на показники бюджету додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії порівняно із найкращою підтримуючою терапією, що розраховані заявником, надано в таблиці 10.

Таблиця 10. Результати аналізу впливу на показники бюджету додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії порівняно із найкращою підтримуючою терапією

	2022	2023	2024	2025	2026
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	15	17	18	20	21
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують найкращу підтримуючу терапію	15	17	18	20	21
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (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 заявлений лікарський засіб (рисдиплам)	15	17	18	20	21

Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (найкраща підтримуюча терапія), грн					
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом (рисдиплам), грн					
• витрати на рисдиплам					
• інші прямі медичні витрати					
Додатковий вплив на бюджет, грн					

Отже, відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові, аналіз впливу на бюджет в Україні, порівняно із найкращою підтримуючою терапією, показав, що при застосуванні сценарію додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії, тобто повного переходу на додавання нової медичної інтервенції, додатковий вплив на бюджет на перші два роки буде помірним (буде знаходитися в діапазоні від 22 млн грн до 37 млн), на наступні три роки буде середнім (буде знаходитися в діапазоні від 37 млн до 80 млн грн). Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу (“діючий сценарій”) складатимуть [redacted] грн, а при додаванні рисдипламу (“новий сценарій”) – [redacted] грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від [redacted] до [redacted] грн на 1 рік в залежності від кількості пацієнтів. При цьому перехід на застосування лікарського засобу рисдиплам потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі [redacted] грн.

Також заявником було надано сценарій аналізу впливу на бюджет додавання рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії порівняно із нусінерсеном. За даними заявника модельний вплив на бюджет рисдипламу буде меншим, аніж нусінерсену. Оскільки нусінерсен не є поточною загальнозживаною клінічною практикою, наведений сценарій не представлено у Висновку.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

Обґрунтування вибору компаратора у вигляді найкращої підтримуючої терапії надано коректно, оскільки це є дійсно поточною практикою лікування пацієнтів із СМА 1 типу в Україні на даний час. Уповноважений орган під час проведення державної ОМТ розглядав подану заявником медичну технологію порівняння нусінерсен як додаткову технологію порівняння, у зв'язку з тим, що нусінерсен не є найбільш вживаною поточною практикою лікування, що широко застосовується в клінічній практиці в Україні відповідно до рекомендацій Настанови з державної ОМТ.

Результати аналізу із використанням методології MAIC показали, що рисдиклам може перевершувати найкращу підтримуючу терапію за низкою кінцевих точок ефективності, включаючи виживаність без постійної вентиляції легень, загальну виживаність, відповідь за моторною шкалою HINE-2 по досягненню моторних функцій та досягненню кращої оцінки за шкалою CHOP-INTEND. Порівняно з найкращою підтримуючою терапією рисдиклам продемонстрував сприятливий профіль безпеки.

Однак слід зазначити, що заявником наведено теоретичні основи застосованої методики, проте не наведено самі результати розрахунку з елементами моделі, вагових коефіцієнтів моделі, що були основою для формування прогнозованої когорти рисдикламу і прогнозованих результатів лікування для даної когорти. Тому наведені прогностичні оцінки не підлягають технічній перевірці і можуть бути оцінені тільки за результативними даними без оцінки коректності розрахунків. В даному випадку може бути проведена оцінка за принципом, що обрана методика є правильною і механізм її реалізації дозволяє очікувати прийнятність отриманих результатів аналізу, враховуючи відсутність досліджень з прямим порівнянням рисдикламу з найкращою підтримуючою терапією на даний час.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на бюджет свідчить про те, що застосування рисдикламу може мати додану корисність, проте є більш витратним, порівняно з найкращою підтримуючою терапією, що є коректним. Проте описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER) та результату аналізу впливу на бюджет.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), 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 (продлонгації) 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 щодо можливості включення заявленого ЛЗ до номенклатур, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я для забезпечення пацієнтів зі СМА 1 типу.

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

Під час проведення державної ОМТ встановлено, що за даними проведеного непрямого порівняння рисдиплам має клінічно та статистично значуще поліпшення показників кінцевих точок ефективності у пацієнтів віком від двох місяців із СМА I типу без використання постійної вентиляції порівняно з найкращою підтримуючою терапією, а саме: виживаність без постійної вентиляції легень, загальна виживаність, всі рухові функції за HINE-2, окрім перевертання і стояння з опорою та без, які мали оцінку 0 у базовому сценарії, а результати стояння з опорою та без в розширеному сценарії були статистично незначущими.

Профіль безпеки свідчив про знижений ризик виникнення побічних явищ при використанні рисдипламу у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією.

Слабкими сторонами аналізу є відключена мережа, що обмежує можливості непрямого порівняння, невелика вибірка пацієнтів і відкритий дизайн дослідження FIREFISH. Всі отримані результати за методикою MAIC не визначають абсолютну точність клінічної переваги рисдипламу і потребують врахування певної суб'єктивності оцінки та наявності припущень у проведенні оцінок. В тому числі це актуально за окремими показниками ефективності, де досягнуті результати мали оцінку 0 (не були визначені у жодного пацієнта) і оцінювались шляхом методики «half-cell correction», що може мати інші результати в рутинній клінічній практиці при збільшенні кількості пацієнтів чи збільшенні періоду спостереження.

За результатами аналізу ефективності витрат проведеного заявником рисдиплам забезпечує додаткові 7,14 QALY та 5,12 LYG порівняно із найкращою підтримуючою терапією. При додаванні рисдипламу додаткові витрати на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY) складають

■ грн/QALY та на один додатково набутий рік життя - ■ грн/LYG за умови використання перспективи держави. Оскільки вищезазначені результати ICER перевищують рекомендований поріг готовності платити для України - 3 ВВП на душу населення (301 405,92 грн) та 5 ВВП на душу населення (502 343,20 грн) - такі витрати вважаються неефективними.

Аналіз впливу на бюджет в Україні порівняно із найкращою підтримуючою терапією, показав, що при додаванні рисдипламу до найкращої підтримуючої терапії, тобто повний перехід на нову медичну інтервенцію, додатковий вплив на бюджет на перші два роки буде помірним (буде знаходитися в діапазоні від 22 млн грн до 37 млн), на наступні три роки буде середнім (буде знаходитися в діапазоні від 37 млн до 80 млн грн). Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("базовий сценарій") складатимуть ■ грн, а при додаванні рисдипламу ("новий сценарій") - ■ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ■ до ■ грн на 1 рік в залежності від кількості пацієнтів. При цьому перехід на застосування лікарського засобу рисдиплам потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ■ грн.

Отже, застосування рисдипламу може мати додану клінічну користь для пацієнтів із СМА 1 типу віком від 2 місяців, проте витрати за заявленою ціною на рисдиплам є неефективними у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією.

Рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення договору керованого доступу для лікарського засобу рисдиплам за показанням лікування СМА 1 типу у пацієнтів віком від 2 місяців без потреби у постійній вентиляції легень для зниження ціни до економічно доцільного рівня та рекомендовано провести накопичення даних про ефективність лікарського засобу шляхом збору та моніторингу реальних даних щодо кількості пацієнтів та показників ефективності лікування із подальшим аналізом за визначений період.

Для досягнення ефективності витрат на рівні рекомендованого порогу готовності платити для України на рівні 5 ВВП на душу населення (502 343,20 грн) рекомендованим є зниження ціни на рисдиплам на ■% від поточної спеціальної цінової пропозиції заявника ■ грн за 1 пляшку 60 мг рисдипламу, що є нижчою за задекларовану наказом МОЗ України № 72 від 19.01.2021 оптово-відпускну ціну на ■% за умови використання перспективи держави в аналізі ефективності витрат. Зважаючи на те, що використання показників корисності для доглядачів має високий ступінь невизначеності, що значно впливає на показник ICER на QALY, додатково був розрахований відсоток знижки, необхідний для досягнення ефективності витрат для показника ICER на рік доданого життя (LYG). Для досягнення ефективності витрат за показником ICER на LYG значення порогу готовності платити для України на рівні 5 ВВП на душу населення, рекомендованим є зниження ціни

на ██████% за умови використання перспективи держави в аналізі ефективності витрат.

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.