



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Zeposia (ozanimod)**  
**w ramach programu lekowego:**  
Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.14.2021

Data ukończenia: 2 czerwca 2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>AAN</b>              | American Academy of Neurology   |
| <b>ABN</b>              | Association of British Neurologists   |
| <b>ADRs</b>             | działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)   |
| <b>AE</b>               | analiza ekonomiczna   |
| <b>AEs</b>              | zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)   |
| <b>Agencja / AOTMiT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| <b>AKL</b>              | analiza kliniczna   |
| <b>AR</b>               | analiza racjonalizacyjna  |
| <b>ARR</b>              | roczna częstość rzutów (ang. annual relapse rate)   |
| <b>AWA</b>              | analiza weryfikacyjna Agencji   |
| <b>AWB</b>              | analiza wpływu na budżet  |
| <b>AWMSG</b>            | All Wales Medicines Strategy Group  |
| <b>BCMS</b>             | British Columbia multiple sclerosis   |
| <b>BSC</b>              | best supportive care  |
| <b>CADTH</b>            | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health  |
| <b>CD</b>               | cena detaliczna   |
| <b>CDP</b>              | potwierdzona utrwalona progresja niepełnosprawności (ang. confirmed disability progression)         |
| <b>CER</b>              | współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)                                   |
| <b>CHB</b>              | cena hurtowa brutto   |
| <b>ChPL</b>             | Charakterystyka Produktu Leczniczego  |
| <b>CI</b>               | przedział ufności (ang. confidence interval)  |
| <b>CIS</b>              | zespół klinicznie izolowany (ang. cinically isolated syndrome)                                      |
| <b>CSR</b>              | clinical study report   |
| <b>CUA</b>              | analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)   |
| <b>CUR</b>              | współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)   |
| <b>CZN</b>              | cena zbytu netto  |
| <b>DMD</b>              | leki modyfikujące chorobę (ang. disease modifying drugs)  |
| <b>DMF/FD</b>           | fumaran dimetylu (ang. dimethyl fumarate)   |
| <b>DMT</b>              | terapia modyfikująca chorobę (ang. disease modifying therapy)                                       |
| <b>ECTRIMS/EAN</b>      | European Comitee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis/ The European Academy of Neurology |
| <b>EDSS</b>             | rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. expanded disability status scale)                        |
| <b>EMA</b>              | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)   |
| <b>FDA</b>              | Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)                                    |
| <b>G-BA</b>             | Gemeinsame Bundesausschuss  |
| <b>GGT</b>              | glutamylotranspeptydaza   |
| <b>GUS</b>              | Główny Urząd Statystyczny   |
| <b>HAS</b>              | Haute Autorité de Santé   |
| <b>HR</b>               | iloraz hazardów (ang. hazard ratio)   |
| <b>HTA</b>              | ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)                                    |

|  |   |
|--|---|
| <b>ICER</b>                                      | inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)   |
| <b>ICUR</b>                                      | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)   |
| <b>IFN<math>\beta</math></b>                     | interferon beta   |
| <b>IQWiG</b>                                     | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| <b>IS</b>  | istotność statystyczna  |
| <b>Komparator</b>                                | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  |
| <b>Lek</b>                                       | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944)   |
| <b>LY</b>  | lata życia (ang. life years)  |
| <b>MAIC</b>                                      | Matching-Adjusted Indirect Comparisons  |
| <b>MD</b>  | różnica średnich (ang. mean difference)   |
| <b>MRI</b>                                       | obraz rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)   |
| <b>MS/SM</b>                                     | stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis/ łac. sclerosis multiplex)   |
| <b>MSFC</b>                                      | multiple sclerosis functional composite   |
| <b>MZ</b>  | Ministerstwo Zdrowia  |
| <b>NCPE</b>                                      | National Centre for Pharmacoeconomics   |
| <b>nd</b>  | nie dotyczy   |
| <b>NFZ</b>                                       | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| <b>NHS</b>                                       | National Health Service   |
| <b>NICE</b>                                      | National Institute for Health and Care Excellence   |
| <b>NNH</b>                                       | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)   |
| <b>NNT</b>                                       | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)   |
| <b>OR</b>  | iloraz szans (ang. odds ratio)  |
| <b>OUN</b>                                       | ośrodkowy układ nerwowy   |
| <b>OZA</b>                                       | ozanimod  |
| <b>PEG</b>                                       | peginterferon   |
| <b>PHARMAC</b>                                   | Pharmaceutical Management Agency  |
| <b>PKB</b>                                       | produkt krajowy brutto  |
| <b>PLC</b>                                       | placebo   |
| <b>PO</b>  | poziom odpłatności  |
| <b>PPMS</b>                                      | pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. primary progressive multiple sclerosis)  |
| <b>PRMS</b>                                      | postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (ang. progressive-relapsing multiple sclerosis)   |
| <b>PSUR</b>                                      | okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)   |
| <b>PTN</b>                                       | Polskie Towarzystwo Neurologiczne   |
| <b>QALY</b>                                      | lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)  |
| <b>RB</b>  | korzyść względna (ang. relative benefit)  |
| <b>RCT</b>                                       | badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)   |
| <b>RES RMS</b>                                   | szybko postępujące rzutowe stwardnienie rozsiane (rapidly evolving severe relapsing multiple sclerosis)   |
| <b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b> | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4) |

|   |   |
|---|---|
| <b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b> | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) |
| <b>RR</b>                                     | ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)  |
| <b>RRMS</b>                                   | rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (ang. remitting-relapsing multiple sclerosis)   |
| <b>RSS</b>                                    | instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)  |
| <b>S1P</b>                                    | sphingosine 1-phosphate   |
| <b>SD</b>                                     | odchylenie standardowe (ang. standard deviation)  |
| <b>SDMT</b>                                   | test symbol-cyfra (ang. symbol digit modalities test)   |
| <b>SE</b>                                     | błąd standardowy (ang. standard error)  |
| <b>SMC</b>                                    | Scottish Medicines Consortium   |
| <b>SPMS</b>                                   | wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. secondary progressive multiple sclerosis)   |
| <b>TEAE</b>                                   | zdarzenie niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event)  |
| <b>Technologia</b>                            | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji   |
| <b>TER</b>                                    | teryflunomid  |
| <b>UCZ</b>                                    | urzędowa cena zbytu   |
| <b>UF</b>                                     | układ funkcjonalny  |
| <b>URPL</b>                                   | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych   |
| <b>Ustawa o refundacji</b>                    | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)   |
| <b>Ustawa o świadczeniach</b>                 | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.)   |
| <b>WDŚ</b>                                    | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy  |
| <b>WHO</b>                                    | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)   |
| <b>WLF</b>                                    | wysokość limitu finansowania  |
| <b>Wnioskodawca</b>                           | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji   |
| <b>Wytyczne AOTMiT</b>                        | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.  |

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>Spis treści .....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>1. Informacje o wniosku .....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>                                | <b>9</b>  |
| 2.1. Korespondencja w sprawie .....  | 9         |
| 2.2. Kompletność dokumentacji .....  | 9         |
| <b>3. Problem decyzyjny .....</b>  | <b>10</b> |
| 3.1. Technologia wnioskowana .....   | 10        |
| 3.1.1. Informacje podstawowe .....   | 10        |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....                      | 10        |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....                 | 11        |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....                   | 11        |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....                          | 11        |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....                               | 11        |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....   | 12        |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....                                      | 13        |
| 3.2. Problem zdrowotny .....   | 14        |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....                                 | 18        |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....                    | 19        |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....                               | 19        |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....                                    | 23        |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne .....                                  | 24        |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....              | 26        |
| <b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>                                     | <b>27</b> |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....             | 27        |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....                           | 27        |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....                                    | 28        |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....                 | 29        |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....    | 29        |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....      | 32        |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy ..... | 33        |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....                      | 34        |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....                   | 34        |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....                                   | 34        |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....                                 | 45        |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....                           | 51        |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....  | 51        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 4.2.2.2.   | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ..... | 51        |
| 4.3.       | Komentarz Agencji .....  | 52        |
| <b>5.</b>  | <b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>   | <b>53</b> |
| 5.1.       | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....                           | 53        |
| 5.1.1.     | Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....  | 53        |
| 5.1.2.     | Dane wejściowe do modelu .....   | 54        |
| 5.2.       | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....   | 58        |
| 5.2.1.     | Wyniki analizy podstawowej .....   | 58        |
| 5.2.2.     | Wyniki analizy progowej .....  | 59        |
| 5.2.3.     | Wyniki analiz wrażliwości.....   | 59        |
| 5.3.       | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....                                    | 61        |
| 5.3.1.     | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....                                      | 62        |
| 5.3.2.     | Ocena danych wejściowych do modelu .....   | 63        |
| 5.3.3.     | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....  | 63        |
| 5.3.4.     | Obliczenia własne Agencji .....  | 64        |
| 5.4.       | Komentarz Agencji .....  | 64        |
| <b>6.</b>  | <b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>   | <b>65</b> |
| 6.1.       | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....                      | 65        |
| 6.1.1.     | Opis modelu wnioskodawcy .....   | 65        |
| 6.1.2.     | Dane wejściowe do modelu .....   | 65        |
| 6.2.       | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....                                       | 68        |
| 6.3.       | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....                               | 69        |
| 6.3.1.     | Ocena modelu wnioskodawcy .....  | 70        |
| 6.3.2.     | Wyniki analiz wrażliwości.....   | 70        |
| 6.3.3.     | Obliczenia własne Agencji .....  | 71        |
| 6.4.       | Komentarz Agencji .....  | 72        |
| <b>7.</b>  | <b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>       | <b>73</b> |
| <b>8.</b>  | <b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>  | <b>74</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>   | <b>75</b> |
| <b>10.</b> | <b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>                               | <b>76</b> |
| <b>11.</b> | <b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>   | <b>77</b> |
| <b>12.</b> | <b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>                      | <b>83</b> |
| <b>13.</b> | <b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>                           | <b>84</b> |
| <b>14.</b> | <b>Źródła.....</b>   | <b>85</b> |
| <b>15.</b> | <b>Załączniki.....</b>   | <b>88</b> |

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.03.2021 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1727.2020.10.PB,  
PLR.4500.1728.2020.10.PB

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7 kaps., kod EAN: 07640133688220
    - Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,92 mg, 28 kaps., kod EAN: 07640133688237
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7 kaps., kod EAN: 07640133688220: [redacted] PLN
  - Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,92 mg, 28 kaps., kod EAN: 07640133688237: [redacted] PLN
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

---

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 26,

00-609 Warszawa,

Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 25.03.2021 r., znak PLR.4500.1727.2020.10.PB, PLR.4500.1728.2020.10.PB (data wpływu do AOTMiT 25.03.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7 kaps., kod EAN: 07640133688220;
- Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,92 mg, 28 kaps., kod EAN: 07640133688237.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.04.2021 r., znak OT.4231.14.2021.KDe.7. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.05.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Zeposia (ozanimod) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, [REDACTED], Warszawa, 14.05.2021 r., Wersja 1.1.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Zeposia (ozanimod) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, [REDACTED], Warszawa, 14.05.2021 r., Wersja 1.1.
- Analiza ekonomiczna dla leku Zeposia (ozanimod) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, [REDACTED], Warszawa, 10.05.2021 r., Wersja 1.1.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Zeposia (ozanimod) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, [REDACTED], Warszawa, 13.12.2020 r., Wersja 1.1.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Zeposia (ozanimod) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, [REDACTED], Warszawa, 22.12.2020 r., Wersja 1.0.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

|  |  |             |                     |             |                     |                    |                     |
|--|--|-------------|---------------------|-------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7 kaps., kod EAN: 07640133688220</li> <li>• Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,92 mg, 28 kaps., kod EAN: 07640133688237</li> </ul>  |             |                     |             |                     |                    |                     |
| <b>Kod ATC</b>   | L04AA38 - leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne  |             |                     |             |                     |                    |                     |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | ozanimod   |             |                     |             |                     |                    |                     |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                                 | Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”   |             |                     |             |                     |                    |                     |
| <b>Dawkowanie</b>  | <p>Zalecana dawka to 0,92 mg ozanimodu raz na dobę. Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.</p> <p>Konieczne jest zastosowanie schematu wstępnego zwiększania dawki ozanimodu od dnia 1. do dnia 7., który zaprezentowano w tabeli poniżej. Po 7-dniowym zwiększaniu dawki dawka podtrzymująca to 0,92 mg raz na dobę, począwszy od dnia 8.</p> <p><b>Tabela 2. Schemat zwiększania dawki</b></p> <table border="1"> <tr> <td>Dni 1. – 4.</td> <td>0,23 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>Dni 5. – 7.</td> <td>0,46 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>Dzień 8. i później</td> <td>0,92 mg raz na dobę</td> </tr> </table> <p>Ponowne rozpoczęcie terapii po przerwaniu leczenia</p> <p>Ten sam schemat zwiększania dawki opisany w tabeli powyżej zalecany jest w razie przerwania leczenia na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 dzień lub więcej w ciągu pierwszych 14 dni leczenia;</li> <li>• więcej niż 7 kolejnych dni od dnia 15. do dnia 28. leczenia;</li> <li>• więcej niż 14 kolejnych dni po dniu 28. leczenia.</li> </ul> <p>Jeśli leczenie przerwano na czas krótszy niż podano powyżej, leczenie należy kontynuować, podając następną dawkę, jak planowano.</p> | Dni 1. – 4. | 0,23 mg raz na dobę | Dni 5. – 7. | 0,46 mg raz na dobę | Dzień 8. i później | 0,92 mg raz na dobę |
| Dni 1. – 4.  | 0,23 mg raz na dobę  |             |                     |             |                     |                    |                     |
| Dni 5. – 7.  | 0,46 mg raz na dobę  |             |                     |             |                     |                    |                     |
| Dzień 8. i później   | 0,92 mg raz na dobę  |             |                     |             |                     |                    |                     |
| <b>Droga podania</b>   | doustna  |             |                     |             |                     |                    |                     |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>                 | <p>Ozanimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1 (ang. sphingosine 1-phosphate, S1P), który wybiórczo łączy się z podtypami 1 i 5 receptora fosforanu sfingozyny 1. Ozanimod powoduje zatrzymanie limfocytów w tkankach limfatycznych. Mechanizm, poprzez który ozanimod wywiera działanie lecznicze u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Ozanimod jest 10 - krotnie bardziej wybiórczy w stosunku do S1P1 niż do S1P5 i wykazuje niewielką aktywność w stosunku do innych receptorów S1P (S1P2, S1P3 oraz S1P4). U ludzi ozanimod jest w znacznym stopniu metabolizowany do licznych krążących aktywnych metabolitów. W warunkach in vitro ozanimod i jego aktywne metabolity wykazywały podobną aktywność i wybiórczość w stosunku do S1P1 i S1P5. U ludzi około 94% całkowitej ekspozycji na czynny lek krążący w organizmie stanowi ozanimod (6%) oraz dwa główne metabolity CC112273 (73%) i CC1084037 (15%).</p>   |             |                     |             |                     |                    |                     |

Do obrotu w Unii Europejskiej dopuszczone jest również opakowanie produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) w postaci kapsułek twardych o mocy 0,92 mg, zawierające 98 kapsułek, nr pozwolenia EMA: EU/1/20/1442/003.

Źródło: ChPL Zeposia, strona EMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/zeposia-epar-all-authorized-presentations\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/zeposia-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf) (dostęp dnia: 6.04.2021 r.)

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

|   |  |
|---|--|
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>   | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2020 r. (EMA)  |
| <b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b> | Produkt leczniczy Zeposia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych.   |
| <b>Status leku sierocego</b>                  | nie  |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>         | Lek oznaczony symbolem czarnego trójkąta – konieczność dodatkowego monitorowania.<br>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs):<br>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.<br>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. |

Źródło: ChPL Zeposia

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Zeposia (ozanimod) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

|  |   |
|--|---|
| <b>Proponowana cena zbytu netto</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7 kaps., kod EAN: 07640133688220: [redacted]</li> <li>• Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,92 mg, 28 kaps., kod EAN: 07640133688237: [redacted]</li> </ul> |
| <b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>     | program lekowy  |
| <b>Poziom odpłatności</b>                      | bezpłatny   |
| <b>Grupa limitowa</b>                          | nowa grupa limitowa   |
| <b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg:<br/>[redacted]</li> <li>• Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,92 mg:<br/>[redacted]</li> </ul>  |



|   |            |
|---|------------|
| Określenie czasu leczenia w programie                     | [Redacted] |
| Kryteria kontynuacji leczenia w programie                 | [Redacted] |
| Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie | [Redacted] |
| Badania przy kwalifikacji                                 | [Redacted] |
| Monitorowanie leczenia                                    | [Redacted] |

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. Program ten [Redacted]

Analizy przedłożone przez wnioskodawcę obejmują populację docelową zgodną z zapisami zaproponowanego programu lekowego. Ponadto, populacja wnioskowana jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym produktu leczniczego Zeposia (ozanimod).

Produkt leczniczy Zeposia ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej, a zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

Ekspertki kliniczne, ankietowane przez Agencję, prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii oraz prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek, Prezes Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii PTN wskazały, iż aktualnie nie dostrzegają potencjalnych problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii ani możliwości nadużyć (z zastrzeżeniem, iż leczenie będzie prowadzone zgodnie z wytycznymi programu). Jako rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu, ekspertki wskazały:

- prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii: „Możliwość stosowania leków modyfikujących przebieg choroby zgodnie z ich charakterystykami (ChPL), czyli w praktyce zrefundowanie w ramach programu lekowego I linii skutecznych terapii modyfikujących przebieg choroby, takich jak np. ozanimod, okrelizumab, ofatumumab, od których zgodnie z ChPL można rozpocząć leczenie.”
- prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek, Prezes Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii PTN: „Wprowadzenie do programu leków o wysokiej skuteczności.”

Należy także zwrócić uwagę, iż aktualnie w Agencji trwają prace nad wnioskiem refundacyjnym dotyczącym innego leku, który ma być stosowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

ICD-10 G35 –Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis, MS, łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odnacza się wieloogniskowym i rozsianym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów.

Charakterystyczną patologiczną cechą MS są okołozłne zmiany zapalne, prowadzące do tworzenia się blaszek demielinizacyjnych (odczyn zapalny wokół ogniska rozpadu mieliny). W naciekach zapalnych znajdują się limfocyty T, ze znaczną przewagą limfocytów T CD8+ MHC klasy I. Limfocyty B i komórki plazmatyczne są obecne, lecz w znacznie mniejszej liczbie. W wyniku zapaleń dochodzi do uszkodzenia oligodendrocytów oraz demielinizacji. We wczesnych stadiach aksony są nienaruszone, zmienia się to wraz z postępem choroby, podczas którego następują nieodwracalne ich uszkodzenia.

Choroba rozpoczyna się głównie u młodych dorosłych pojawieniem się klinicznie izolowanego zespołu (ang. clinically isolated syndrome, CIS) objawów neurologicznych o podłożu demielinizacyjnym. Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób.

Rzut choroby oznacza pojawienie się nowych lub wyraźne pogłębienie dotychczasowych obiektywnych objawów neurologicznych, które utrzymują się co najmniej 24 godziny, bez współistniejącej gorączki czy infekcji. Epizody napadowe trwające kilka sekund lub minut (np. nerwoból nerwu trójdzielnego), które powtarzają się w okresie przekraczającym 24 godziny, mogą być uważane za rzut. Podstawą rozpoznania rzutu jest ocena kliniczna.

Pseudorzut to pogorszenie stanu neurologicznego związane z gorączką, infekcją, stresem lub innymi czynnikami. Nie wymaga leczenia kortykosteroidami.

Klinicznie izolowany zespół (CIS) sugerujący SM jest terminem używanym do określenia pierwszego w życiu epizodu obiektywnych objawów neurologicznych utrzymujących się przez ponad 24 godziny, bez towarzyszącej infekcji czy gorączki; CIS może być jedno- bądź wieloogniskowy. Typowy klinicznie CIS to jednostronne pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zespół pniowy/móżdżkowy, niepełne poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego i zespół półkulowy. Wyróżnia się CIS aktywny i nieaktywny. Za CIS nieaktywny uważa się taki, w którym oprócz typowego zespołu neurologicznego nie stwierdza się aktywności w badaniu metodą rezonansu

magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging, MRI). Z kolei za aktywny uważa się CIS, w którym w obrazie MRI są obecne typowe zmiany demielinizacyjne wzmacniające się po podaniu kontrastu gadolinowego. Jeśli taki pacjent spełnia rezonansowe kryteria wieloogniskowości i wieloczasowości zmian według kryteriów McDonalda z 2010 roku, to postać rzutowo-remisyjną SM można u niego rozpoznać już w czasie pierwszego rzutu choroby.

Kryterium MRI dla wieloogniskowości (ang. dissemination in space, DIS) – według McDonalda stanowi wykazanie obecności przynajmniej jednej zmiany demielinizacyjnej w sekwencji T2 w co najmniej dwóch z czterech lokalizacji typowych dla SM (podkorowo, okołokomorowo, podnamiotowo i w rdzeniu kręgowym), z wykluczeniem zmian innego pochodzenia w pniu mózgu lub rdzeniu kręgowym.

Kryteria MRI dla wieloczasowości (ang. dissemination in time, DIT) – według McDonalda:

- pierwsze kryterium — nowa zmiana w sekwencji T2 w kontrolnym badaniu MRI wykonanym w dowolnym czasie;
- drugie kryterium — jednoczesne występowanie bezobjawowych zmian wzmacniających i niewzmacniających się po podaniu kontrastu gadolinowego.

Źródło: Kamińska 2019, Dobson 2018, PTN 2016

### Klasyfikacja

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne stwardnienia rozsianego:

- **rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)** – najczęściej występująca postać MS (ok. 85% populacji chorych). Charakteryzuje się następującymi po sobie rzutami i remisjami oraz stabilnym stanem neurologicznym w okresie remisji. Rzuty mogą występować średnio 0,4-1,2/rok, w początkowej fazie choroby mogą ustępować całkowicie, wraz z jej postępem nasilają się. W RRMS dominuje tzw. „zmiana patologiczna klasyczna czynna” (ang. classical active lesion) z głębokim zapaleniem limfocytarnym;
- wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. secondary-progressive multiple sclerosis, SPMS) – najczęściej rozwija się u pacjentów ze stwierdzonym RRMS. Początkowy przebieg SPMS jest zbliżony do RRMS (rzuty i remisje), a następnie dochodzi do stopniowego pogarszania się stanu klinicznego, z coraz mniej widocznymi rzutami i okresami remisji. SPMS rozwija się u ok. 90% chorych na RRMS w czasie kilku lat od rozpoznania choroby;
- pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. primary progressive multiple sclerosis, PPMS) – charakteryzujące się stałym narastaniem objawów neurologicznych z pojedynczymi okresami stabilności lub remisji. Występuje u 15-20% chorych, najczęściej u osób, które zachorowały w wieku późniejszym;
- postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (ang. progressive-relapsing multiple sclerosis, PRMS) – stała progresja choroby z ostrymi rzutami, między którymi widoczny jest stały postęp choroby. Występuje u 6-10% chorych.

MS można również podzielić ze względu na ciężkość objawów:

- łagodne stwardnienie rozsiane – ok. 15-letni okres braku zaburzeń w układzie nerwowym (10-15% populacji, zwykle młode kobiety);
- złośliwe stwardnienie rozsiane – gwałtowny przebieg, w krótkim czasie prowadzący do znacznej niepełnosprawności lub śmierci. Występuje bardzo rzadko, może przyjmować 3 typy: stwardnienie Marburga, koncentryczne Baló lub rozlane Schidlera.

Źródło: Kamińska 2017

### Epidemiologia

Na świecie szacuje się populację chorych na stwardnienie rozsiane na 2,3 miliona. Dwa razy częściej chorują kobiety niż mężczyźni. Stopień zachorowalności zwiększa się wraz z odległością od równika, co tłumaczone jest ekspozycją na promienie słoneczne – redukcją syntezy witaminy D.

Liczba osób dotkniętych MS w Polsce wynosi około 45 tysięcy, co stanowi 110-115 zachorowań na 100 000 mieszkańców. Co roku odnotowuje się ok. 2 000 nowych zachorowań. Najczęściej chorują osoby w wieku 20-40 lat. Pacjenci z RRMS stanowią w przybliżeniu 85% wszystkich chorych na MS, zachorowalność w Polsce na RRMS wynosi więc około 38 250 przypadków.

Źródło: Kasprzycka 2019, Kapica-Topczewska 2020

## Rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby, rokowanie jest trudne do określenia. Wiadomo jednak, iż najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, z długimi okresami remisji. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

MS skraca długość życia średnio o 6-7 lat. Śmierć może nastąpić w wyniku powikłań chorobowych związanych z objawami neurologicznymi i unieruchomieniem.

Źródło: *Raport AWA OT.4351.37.2017, Kasprzycka 2019*

## Skala EDSS

Do oceny stopnia niesprawności i postępu objawów w MS wykorzystuje się najczęściej Rozszerzoną Skalę Niesprawności, nazywaną także skalą Kurtzke'ego (EDSS). Niesprawność ocenia się na podstawie testów neurologicznych, zdolności do przejścia określonego dystansu oraz poziomu samoopieki chorego. Ocena obejmuje 8 podskal opisujących sprawność układów funkcjonalnych: mózdkowego, pnia mózgu, piramidального, czuciowego, wzrokowego, umysłowego, jelit i pęcherza moczowego oraz zmiany neurologiczne związane z stwardnieniem rozsianym. Funkcjonowanie każdego z układów oceniane jest od 0 do 5 lub 6, gdzie 0 oznacza brak zaburzeń, a 5/6 oznacza ciężkie upośledzenie. Punkty otrzymane z podskal są przeliczane na wynik końcowy EDSS, stanowiący od 0 do 10. Wartość wyniku rośnie wraz z stopniem niepełnosprawności pacjenta i podaje się ją z dokładnością do 0,5. Wynik od 1 do 4,5 świadczy o pacjencie zdolnym do samodzielnego poruszania się. Wyższa wartość w skali EDSS ( $\geq 5$ ) odnosi się do chorych o dużych deficytach funkcjonalnych, wymagających pomocy podczas codziennych czynności. Szczegółowy opis skali i jej wyników został przedstawiony w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Rozszerzona Skala Niesprawności (EDSS)**

| Liczba punktów | Opis   |
|----------------|--|
| 0              | Prawidłowy wynik badania neurologicznego (stopień 0 we wszystkich UF, dopuszczalny stopień 1 w UF funkcji umysłowych)  |
| 1,0            | Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w jednym z układów funkcjonalnych (UF) (1 pkt w jednym z UF)   |
| 1,5            | Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym z UF (1 pkt w >1 UF)   |
| 2,0            | Niewielkie upośledzenie jednego UF (2 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)   |
| 2,5            | Łagodne upośledzenie jednego UF (2 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)  |
| 3,0            | Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt) lub łagodne upośledzenie trzech lub czterech UF (2 pkt w 3 lub 4 UF, pozostałe 0 lub 1). Chory porusza się samodzielnie.   |
| 3,5            | Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt) oraz upośledzenie kilku innych UF w stopniu wyższym niż niewie ki (2 pkt w 1 lub 2 UF, 3 pkt w 2 FU, 2 pkt w 5 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory porusza się samodzielnie.   |
| 4,0            | Istotne upośledzenie, samowystarczalność, aktywność min. 12 h/dobę. (4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1, lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla wcześniejszych stopni w skali). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 500 m.   |
| 4,5            | Istotne upośledzenie, aktywność przez większą część dnia, zdolność do przepracowania pełnego dnia pracy mogą występować ograniczenia w wykonaniu codziennych czynności lub potrzeba niewielkiej pomocy (zazwyczaj 4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 300 m.                           |
| 5,0            | Znaczące upośledzenie powoduje ograniczenie wykonywania codziennych czynności i możliwości przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień (zazwyczaj 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 200 m. |
| 5,5            | Znaczące upośledzenie wykluczające całodzienną aktywność (zazwyczaj ocena równoważna z 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 100 m.  |
| 6,0            | Chory wymaga asysty (laski, kuli itd.) do przejścia dystansu 100 m bez lub z odpoczynkiem (>3 pkt w >2 UF)   |
| 6,5            | Chory wymaga obustronnej asysty (dwie laski, kule itd.) do przejścia dystansu 20 m bez odpoczynku. (>3 pkt w >2 UF)  |
| 7,0            | Brak zdolności do przejścia dystansu dłuższego niż 5 m, nawet przy użyciu pomocy ortopedycznych, poruszanie się ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego. Chory zdolny do samodzielnego korzystania z wózka (>4 pkt w >1 UF, bardzo rzadko 5 pkt w piramidowym UF). Pozostaje na wózku min. 12 h/dobę.                               |



|      |  |
|------|--|
| 7,5  | Niezdolność do wykonania więcej niż kilku kroków, poruszanie się ograniczone do użycia wózka inwalidzkiego, zdolność do samodzielnego prowadzenia wózka (ale nie przez cały dzień), możliwa konieczność pomocy przy siadaniu i schodzenia z wózka. Chory może wymagać zaopatrzenia w wózek inwalidzki napędzany automatycznie (>4 pkt w >1 UF)     |
| 8,0  | Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku lub na fotelu, lub poruszania się na wózku z pomocą innej osoby, możliwe pozostawanie poza łóżkiem przez większość dnia, możliwość wykonywania wielu czynności potrzebnych do samodzielnego dbania o siebie. Chory sprawnie posługuje się kończynami górnymi (>4 pkt w >1 UF) |
| 8,5  | Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku przez większą część dnia. Możliwość częściowego posługiwania się kończynami górnymi, zachowanie niektórych funkcji samoopieki (>4 pkt w >1 UF)  |
| 9,0  | Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Zachowana umiejętność komunikowania się i jedzenia (>4 pkt w >1 UF)  |
| 9,5  | Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Brak umiejętności skutecznego komunikowania się i jedzenia/potykania (>4 pkt w prawie wszystkich UF)   |
| 10,0 | Zgon spowodowany MS  |

Źródło: MS Trust: <https://mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss> (dostęp dnia: 25.05.2021 r.), [https://journals.viamedica.pl/polski\\_przeglad\\_neurologiczny/article/view/53968/42491](https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/53968/42491) (dostęp dnia: 28.05.2021 r.)

### Kryteria McDonalda

Z uwagi na bogatą symptomatologię stwardnienia rozsianego, Nie znaleziono jak dotąd żadnego swoistego wskaźnika klinicznego ani testu diagnostycznego patognomicznego dla MS. Stosowane obecnie kryteria diagnostyczne SM, tak zwane kryteria McDonalda, zostały przedstawione w 2001 roku, a w kolejnych latach następowała ich modyfikacja.

Kryteria McDonalda są kryteriami diagnostycznymi dla MS, opracowanymi przez międzynarodowy zespół ekspertów pod przewodnictwem Iana McDonalda. Obecnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi są zrewidowane kryteria McDonalda z 2017 roku.

Tabela 7. Zmodyfikowane kryteria McDonalda z 2017 r.

| Obraz kliniczny   | Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania choroby   |
|---|---|
| <b>RRMS</b>   |   |
| ≥ 2 rzuty choroby;<br>klinicznie udowodniona obecność ≥ 2 zmian   | brak  |
| ≥ 2 rzuty choroby;<br>klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany,<br>a także udowodniony wcześniejszy rzut<br>obejmujący zmiany w innej lokalizacji | brak  |
| ≥ 2 rzuty choroby;<br>klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany  | Wieloogniskowość rozumiana jako spełnienie jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 zmiana T2 w ≥ 2 obszarach OUN charakterystycznych dla MS (okołokomorowym, korowym lub przykorowym, nadnamiotowym, rdzeniowy)</li> <li>• dodatkowy rzut wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN</li> </ul>  |
| 1 rzut choroby;<br>klinicznie udowodniona obecność ≥ 2 zmian  | Wieloczasowość rozumiana jako spełnienie jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• równoczesna obecność zmian Gd+ i zmian gadolino-niezależnych</li> <li>• nowa zmiana T2 lub Gd+ w obrazie MRI w porównaniu do poprzedniego badania, (niezależnie od ram czasowych pomiędzy badaniami)</li> <li>• dodatkowy rzut</li> <li>• obecność prążków oligoklonalnych w CSF</li> </ul> |
| 1 rzut choroby klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany   | Wieloogniskowość i wieloczasowość rozumiane jak powyżej   |

Źródło: *Tompson 2017*

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 8. Liczebność populacji według ekspertów klinicznych

| Ekspert  | Dorośli chorzy z rzutową postacią stwardnienia rozsianego spełniający kryteria włączenia do Programu lekowego             |  |  |  |
|--|---|--|--|--|
|  | Obecna liczba chorych w Polsce  | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją                | Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi  |
| Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska<br>Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii<br>Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku   | „Ok. 28-30 000”   | „1 500-2 000”                                  | „Ok.5% populacji (1 tys.) w programie lekowym w 1. roku refundacji; 10% (2 tys.) w 2. roku refundacji” | „Liczebność populacji chorych na SM w Polsce na podstawie [1 <sup>2</sup> , 2 <sup>3</sup> , 3 <sup>4</sup> ]. Udział procentowy postaci rzutowo-remisyjnej na podstawie [4 <sup>5</sup> ] Odsetek chorych na ozanimodzie - szacunek własny” |
| Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek<br>Prezes Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii PTN<br>Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie | „W Polsce jest około 30 000 pacjentów z postacią RRMS Kryteria włączenia do programu lekowego spełnia około 90% (27 000)” | „1 300 – 2 000”                                | „15 - 20% nowo włączonych do leczenia w programie B29”   | „Dane NFZ<br>Broła W i wsp. BMC Neurol. 2016 Aug 11;16(1):134.<br>Broła W i wsp. Mult Scler Relat Disord. 2019 May 21;33:33-38.”   |

W tabeli poniżej przedstawiono dane NFZ dotyczące:

- liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL)  $\geq 18$  r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: G35 Stwardnienie Rozsiane, u których zrefundowano następujące świadczenia: teryflunomid, fumaran dimetylu, octan glatirameru, interferon beta 1a – inj., interferon beta 1b – inj. lub perinterferon beta 1a – inj.;
- liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL)  $\geq 18$  r.ż., u których zrealizowano poszczególne świadczenia w ramach „LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” (kod świadczenia 03.0000.329.02) w podziale na lata.

Tabela 9. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ

| Populacja   | Liczba niepowtarzających się pacjentów |         |         |       |
|---|--|---------|---------|-------|
|   | 2018 r.                                | 2019 r. | 2020 r. |       |
| Dorośli pacjenci z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10 G35 Stwardnienie Rozsiane, u których zrefundowano następujące świadczenia: teryflunomid, fumaran dimetylu, octan glatirameru, interferon beta 1a – inj., interferon beta 1b – inj. lub perinterferon beta 1a – inj. | 11 637                                 | 13 126  | 14 021  |       |
| Dorośli pacjenci, którym zrefundowano poszczególne leki w ramach programu   | teryflunomid                           | 610     | 1 139   | 1 459 |
|   | fumaran dimetylu                       | 4 395   | 5 858   | 6 784 |

<sup>2</sup> Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M, Tarasiuk J, Chorazy M, Snarska K, Kochanowicz J, Kułakowska A. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. Mult Scler Relat Disord. 2018 Apr;21:51-55. doi: 10.1016/j.msard.2018.02.016. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29455075.

<sup>3</sup> Raport MZ [https://analizy.mz.gov.pl/html/zpa\\_sm/badania.html](https://analizy.mz.gov.pl/html/zpa_sm/badania.html)

<sup>4</sup> Raport NFZ – w trakcie opracowywania (publikacja planowana w najbliższych dniach)

<sup>5</sup> Broła W, Sobolewski P, Żak M, Flaga S, Fudala M, Siutka D, Kapica K, Chorazy M, Kułakowska A, Perenc A, Bartosik-Psujek H, Psujek M, Głabiński A, Pawełczyk M, Gacek S, Potemkowski A. Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2019 Aug;33:33-38. doi: 10.1016/j.msard.2019.05.009. Epub 2019 May 21. PMID: 31146082.

| Populacja   |                              | Liczba niepowtarzających się pacjentów |         |         |
|---|------------------------------|--|---------|---------|
|   |                              | 2018 r.                                | 2019 r. | 2020 r. |
| lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35) | octan glatirameru            | 2 325                                  | 2 226   | 2 129   |
|   | interferon beta 1a – inj.    | 1 731                                  | 1 520   | 1 364   |
|   | interferon beta 1b – inj.    | 3 366                                  | 3 001   | 2 682   |
|   | perinterferon beta 1a – inj. | 414                                    | 413     | 380     |

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej leczenia rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego RRMS:

Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

- PTN (Polskie Towarzystwo Neurologiczne) <https://ptneuro.pl>,
- ECTRIMS/EAN (The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis oraz The European Academy of Neurology) <https://www.ectrims.eu/>, <https://www.ean.org/>,
- AAN (American Academy of Neurology) <https://aan.com/>
- NHS (National Health Service Commissioning Board) <https://nhs.uk/>,
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) <https://nice.org.uk.uk/>,
- ABN (Association of British Neurologists) <https://theabn.org/>,

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej, skupiając się na wytycznych nie starszych niż 5 lat. Wykorzystano słowa kluczowe: relapsing-remitting, multiple sclerosis, RRMS, ozanimod, Zeposia, guidelines, consensus.

Wyszukiwanie przeprowadzono również przy użyciu uproszczonej strategii wyszukiwania, z wykorzystaniem operatorów logicznych typowych dla wyszukiwarki PubMed jako dostępu do bazy informacji medycznej Medline.

Wyszukiwanie przeprowadzono 22 kwietnia 2021 r. W wyniku przeszukiwania odnaleziono łącznie 8 wytycznych stanowiących rekomendacje krajowe, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych: polskie (PTN) z 2016 r., międzynarodowe (Up To Date) z 2021 r., europejskie (ECTRIMS/EAN) z 2018 r., brytyjskie z 2019 r. (NHS), 2018 r. (NICE) i 2015 r. (ABN), amerykańskie z 2018 r. (AAN) oraz hiszpańskie (SSN) z 2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje   |
|--------------------------------|---|
| PTN 2016 (Polska)              | <p><b><u>Wytyczne dotyczą leczenia stwardnienia rozsianego</u></b></p> <p><u>Leczenie postaci rzutowo-remisyjnej</u></p> <p>Leki modyfikujące przebieg MS (ang. disease modifying drugs, DMD) dzieli się na leki pierwszego wyboru (I linii) oraz leki drugiego wyboru (II linii). Terapię rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru. W przypadku aktywnego przebiegu choroby pomimo stosowania tych leków lub aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES), stosuje się leki drugiej linii.</p> <p>Do leków pierwszej linii zalicza się interferon beta-1a (s.c.), interferon beta-1b (s.c.), pegylowany interferon beta-1a (s.c.), octan glatirameru (s.c.). Terapia ww. lekami powinna być kontynuowana, póki jest skuteczna i dobrze tolerowana. Zalecana jest u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby, w razie wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć zmianę leku na inny znajdujący się w obrębie tej grupy.</p> <p>W zastosowaniu znajdują się również doustne leki z substancjami czynnymi: teryflunomidem i fumaranem dimetylu. Podczas wystąpienia aktywności radiologicznej choroby, przy braku innych objawów świadczących o progresji choroby, należy rozważyć zmianę leku na inny w obrębie grupy leków pierwszego wyboru.</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region)                 | Rekomendowane interwencje  |
|--|--|
|  | <p>Zaleca się zmianę dotychczas stosowanej terapii I linii na terapię II linii w przypadku braku odpowiedzi na leczenie pierwszej linii, uwzględniając potencjalne korzyści wynikające z zastosowania preparatów o silniejszym działaniu oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u chorego.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>   |
| <p><b>Up To Date 2021 (międzynarodowe)</b></p> | <p><b><u>Wytyczne dotyczące początkowego leczenia dorosłych pacjentów z RRMS za pomocą DMT (terapię modyfikujące przebieg choroby, ang. disease modifying treatment)</u></b></p> <p>Dla pacjentów ze stwierdzonym RRMS rekomendowane są natalizumab, okrelizumab, rytuksymab, ofatumumab, fumaran dimetylu, fumaran dyroksymelu, fumaran monometylu, fingolimod lub inne S1P, teryflunomid, interferony beta-1a, beta-1b, pegylowany interferon beta-1a oraz octan glatirameru. Klinicyści powinni dobrać terapię indywidualnie dla każdego chorego, biorąc pod uwagę prognozowany przebieg choroby, preferencje chorego, profil bezpieczeństwa, koszt leczenia, dostęp do leku oraz utrudnienia związane ze sposobem podawania.</p> <p>Dla pacjentów z mniej aktywną postacią RRMS oraz preferujących postać DMT doustną, leczenie powinno rozpocząć się od fumaranu dimetylu lub fingolimodu. Zalecane jest ściśle monitorowanie chorych ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Potencjalne działanie toksyczne na zarodek lub płód (działanie teratogenne) teryflunomidu i kladrybiny wiąże się z ich ograniczonym stosowaniem. Kladrybina znajduje zastosowanie u pacjentów z nasilającą się chorobą podczas leczenia innym DMD lub z brakiem tolerancji na pozostałe DMD. Chorzy, którzy preferują bezpieczeństwo i akceptują związaną z nim obniżoną skuteczność leczenia, mogą rozpocząć leczenie interferonem beta-1a lub octanem glatirameru.</p> <p>W wytycznych wskazano też kategorie terapii modyfikujących przebieg choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwciała monoklonalne przeciw SM: obejmują natalizumab, okrelizumab, rytuksymab, ofatumumab i alemtuzumab. Te DMT mogą być preferowane u pacjentów z bardziej aktywną chorobą i dla tych, którzy przywiązują dużą wagę do skuteczności i tolerują ryzyko. Stosowanie tych leków może się wiązać z występowaniem działań niepożądanych, takich jak infekcje;</li> <li>• terapie doustne dla SM: obejmują fumaran dimetylu i związki pokrewne (fumaran diroksymelu i fumaran monometylu), a także teriflunomid, fingolimod, siponimod, <b>ozanimod</b> i kladrybinę. Doustne DMT mogą być preferowane u pacjentów, którzy cenią sobie doustne leki podawane samodzielnie w porównaniu z lekami wymagającymi zastrzyków i infuzji;</li> <li>• terapie iniekcyjne — starsze formy DMT do wstrzykiwania (domięśniowe i podskórne) w SM obejmują rekombinowany ludzki interferon beta-1b, rekombinowany ludzki interferon beta 1a i octan glatirameru. Te DMT mogą być preferowane u pacjentów, którzy cenią sobie bezpieczeństwo i mniej troszczą się o wygodę lub osiągnięcie najwyższej skuteczności.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p> |
| <p><b>NHS 2019 (Wielka Brytania)</b></p>       | <p><b><u>Schemat leczenia stwardnienia rozsianego za pomocą terapii modyfikujących leczenie</u></b></p> <p><u>Schemat pierwszej linii leczenia RRMS:</u></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p style="text-align: center;">RRMS: 2 significant relapses in last 2 years</p> </div> <div style="width: 50%;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta 1a and 1b (Extavia)</li> <li>• Dimethyl fumarate [note 5]</li> <li>• Glatiramer acetate</li> <li>• Teriflunomide</li> <li>• Alemtuzumab or ocrelizumab [note 7]</li> </ul> </div> </div> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p style="text-align: center;">RRMS: 1 relapse in last 2 years AND radiological activity</p> </div> <div style="width: 50%;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta 1a and glatiramer acetate [note 6]</li> <li>• Alemtuzumab or ocrelizumab [note 7]</li> </ul> </div> </div> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p style="text-align: center;">Rapidly evolving severe MS</p> </div> <div style="width: 50%;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alemtuzumab or ocrelizumab [note 8]</li> <li>• Cladribine [note 8]</li> <li>• Natalizumab</li> </ul> </div> </div> <p><b>Rysunek 1. Schemat pierwszej linii leczenia RRMS [NHS 2019]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon beta, octan glatirameru i teryflunomid – RRMS (niebędącym ostrym, postępującym (RES) RRMS) – terapie bezpieczne oraz efektywne;</li> <li>• fumaran dimetylu – istnieją dowody wyższej efektywności w zapobieganiu rzutom niż interferon beta, octan glatirameru i teryflunomid;</li> </ul>   |

| Organizacja, rok (kraj/region)            | Rekomendowane interwencje   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon beta, octan glatirameru – pacjenci z pojedynczym większym rzutem w ciągu ostatnich dwóch lat, bez dowodu postępowania choroby w obrazie MRI;</li> <li>• alemtuzumab – RRMS niebędącym RES RRMS – opcja terapeutyczna o wyższym ryzyku stosowania, wyłącznie po akceptacji klinicysty i pacjenta;</li> <li>• alemtuzumab, okrelizumab, kladrybina – opcja terapeutyczna, uważana za opcję bezpieczniejszą niż natalizumab w przypadku wysokiego miana wirusowego Johna Cunninghama;</li> </ul> <div style="text-align: center;"> <p><b>First line drug</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta 1a and 1b (Extavia)</li> <li>• Dimethyl fumarate</li> <li>• Glatiramer acetate</li> <li>• Teriflunomide</li> <li>• Alemtuzumab or ocrelizumab</li> </ul> <p><b>Alternative First line drug [note 9]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta 1a and 1b (Extavia)</li> <li>• Dimethyl fumarate</li> <li>• Glatiramer acetate</li> <li>• Teriflunomide</li> </ul> </div> <div style="text-align: center;"> <p><b>RRMS: 2 significant relapses in last 2 years</b></p> <p>→</p> </div> <hr/> <div style="text-align: center;"> <p><b>RRMS: 1 relapse in last 2 years AND radiological activity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta 1a</li> <li>• Glatiramer acetate</li> <li>• Alemtuzumab or ocrelizumab</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta 1a</li> <li>• Glatiramer acetate</li> </ul> </div> <hr/> <div style="text-align: center;"> <p><b>Rapidly evolving severe MS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alemtuzumab or ocrelizumab</li> <li>• Cladribine</li> <li>• Natalizumab</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alemtuzumab or ocrelizumab</li> <li>• Cladribine</li> <li>• Fingolimod [note 10]</li> <li>• Natalizumab</li> </ul> </div> <p><b>Rysunek 2. Schemat leczenia w przypadku braku tolerancji leczenia w pierwszej linii.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku pacjenta, który stracił tolerancję na stosowany lek, możliwa jest zmiana na inny lek modyfikujący chorobę (DMD), nawet jeżeli rzutowość choroby wyklucza pacjenta z klasyfikacji do leczenia w pierwszej linii;</li> <li>• fingolimod jest opcją terapeutyczną jako substytut natalizumabu, w przypadku, gdy u pacjenta istnieje ryzyko rozwinięcia się postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p> |
| <p><b>ECTRIMS/EAN 2018 (Europa)</b></p>   | <p><b>Wytyczne kliniczne ECTRIMS/EAN dot. leczenia chorych ze stwierdzonym stwardnieniem rozsianym</b></p> <p>Należy zaproponować pacjentom ze stwierdzonym RRMS wczesne leczenie za pomocą DMD (rekomendacja silna). W przypadku aktywnego RRMS należy wybrać terapię spośród dostępnych leków, tj. interferon beta-1b, interferon beta-1a, pefinterferon beta 1-a, octan glatimeru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kladrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab. Wybór leku powinien zależeć od czynników takich jak: charakterystyka pacjenta oraz choroby współistniejącej, aktywność i nasilenie choroby, profil bezpieczeństwa leku, dostępność leku. (konsensus).</p> <p>Należy zaoferować choremu zmianę terapii interferonem lub octanem glatirameru w przypadku objawienia się aktywności choroby (rekomendacja silna).</p> <p>Należy rozważyć kontynuację leczenia DMD w przypadku stabilności klinicznej i braku nowych ognisk Gd+ w obrazie rezonansu magnetycznego oraz wykazanej u pacjenta tolerancji na terapię/braku poważnych działań niepożądanych (rekomendacja słaba).</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>Silna – czynniki wpływające na siłę rekomendacji obejmowały jakość danych naukowych, istotne dla pacjenta punkty końcowe i koszty stosowania</i></p> <p><i>Słaba – zmienność preferencji i wartości lub większa niepewność. Zalecenie jest wydawane z mniejszą pewnością/wyższym kosztem/wyższym zużyciem zasobów</i></p> <p><i>Konsensus – osiągnięty przez ekspertów poprzez zmodyfikowaną technikę grup nominalnych (ang. modified nominal group technique)</i></p>  |
| <p><b>NICE 2018 (Wielka Brytania)</b></p> | <p><b>Terapie immunomodulujące w leczeniu stwardnienia rozsianego</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alemtuzumab jest rekomendowany w leczeniu dorosłych z aktywną RRMS.</li> </ul>   |

| Organizacja, rok (kraj/region)   | Rekomendowane interwencje  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta i octan glatimeru nie są rekomendowanymi opcjami terapeutycznymi. Istnieje ryzyko utraty jakości życia w przypadku pominięcia planowanej dawki. O zmianie terapii powinien decydować lekarz prowadzący.</li> <li>• Fumaran dimetylu jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna dla dorosłych pacjentów ze stwierdzonym aktywnym RRMS (definiowany jako 2 klinicznie istotne napady w ciągu ostatnich 2 lat), wyłącznie w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>- niepotwierzonego RRMS o wysokiej aktywności lub RES RRMS oraz</li> <li>- podmiot odpowiedzialny dostarczy fumaran dimetylu zredukowany o koszt określony w RSS.</li> </ul> </li> <li>• Teryflunomid jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna dla dorosłych z aktywną postacią RRMS w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku stwierdzonej RRMS o wysokiej aktywności lub RES RRMS oraz</li> <li>- podmiot odpowiedzialny dostarczy teryflunomid zredukowany o koszt określony w RSS.</li> </ul> </li> <li>• Kładrybina jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna dla aktywnego RRMS u dorosłych pacjentów w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>- szybko postępującego ciężkiego RRMS oznaczającego co najmniej 2 napady w okresie ostatniego roku i jedna zmiana Gd+ w obrazie rezonansu magnetycznego,</li> <li>- braku odpowiedzi na leczenie RRMS, definiowany jako jeden napad w okresie ostatniego roku oraz aktywność choroby potwierdzona obrazem rezonansu magnetycznego.</li> </ul> </li> <li>• Fingolimod jest zalecany u dorosłych pacjentów ze stwierdzoną wysoce aktywną postacią RRMS w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>- stałej lub narastającej częstości napadów w porównaniu do roku poprzedniego pomimo leczenia interferonem beta oraz</li> <li>- podmiot odpowiedzialny dostarczy fingolimod zredukowany o koszt określony w RSS.</li> </ul> </li> <li>• Natalizumab jest zalecany do leczenia RES RRMS.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p> |
| <p style="text-align: center;"><b>AAN 2018<br/>(USA)</b></p>             | <p><b><u>Wytyczne dotyczące terapii immunomodulujących u dorosłych pacjentów z MS</u></b></p> <p>Lekarze powinni przedstawić możliwość terapii immunomodulującej pacjentom z napadowymi postaciami MS z niedawno potwierdzonymi napadami lub zmianami w MRI (B).</p> <p>Pacjenci, u których nie stwierdzono rzutu choroby przez ostatnie 2 lata lub zmian w MRI, powinni mieć wykonywane obrazowanie raz do roku przez pierwsze 5 lat oraz być ściśle monitorowani zamiast rozpoczynać terapię DMD (C).</p> <p>Lekarz powinien rozważyć zmianę leczenia na inny lek immunomodulujący, gdy pacjent w ciągu pierwszego roku leczenia doświadcza jeden lub więcej rzutów choroby, 2 lub więcej nowych zmian w MRI lub pogłębienia stanu niepełnosprawności (B). Podczas zmiany terapii na inny DMD powinno się ocenić stopień aktywności choroby, przyswajalność, profil bezpieczeństwa oraz mechanizm działania DMD (B).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i><br/> A – określa wymóg stosowania się lekarzy do zaleceń<br/> B – określa powinność stosowania się lekarzy do zaleceń<br/> C – określa możliwość stosowania się lekarzy do zaleceń</p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>SSN 2016<br/>(Hiszpania)</b></p>       | <p><b><u>Konsensus SSN w sprawie leczenia MS</u></b></p> <p>Chorzy z nowo zdiagnozowaną RRMS (rzut choroby lub zmiany w MRI w ciągu ostatniego roku) mogą przystąpić do terapii lekami immunomodulującymi pierwszego wyboru. Dobór leku spośród zalecanych (octan glatimeru, teryflunomid, fumaran dimetylu oraz 4 prezentacje interferonu beta) zależy od obrazu klinicznego, profilu bezpieczeństwa, wieku, płci, planowanej ciąży, chorób współistniejących i preferencji pacjenta.</p> <p>W sytuacji wystąpienia działań niepożądanych chorzy mogą zmienić leczenie na inny lek. Dobrze tolerowany lek podawany przez iniekcje nie powinien być zastąpiony przez lek podawany doustnie, gdy u pacjenta brak jest potwierdzonej aktywności klinicznej lub radiologicznej choroby.</p> <p>W przypadku wykazanego braku efektywności terapii, pacjenci, u których potwierdza się rzuty choroby lub nowe zmiany w MRI, ale nie pogarsza się stopień niepełnosprawności, mogą zacząć terapię innym lekiem doustnym lub iniekcyjnym. Nie wykazano wzrostu efektywności związanej ze zmianą leku.</p> <p>Jeżeli, pomimo stosowania terapii pierwszego wyboru, następują rzuty choroby, wpływające na stopień niepełnosprawności, zaleca się przejście pacjenta na terapię drugiego wyboru, tzn. leczenie natalizumabem, fingolimodem lub alemtuzumabem.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>ABN 2015<br/>(Wielka Brytania)</b></p> | <p><b><u>Wytyczne dotyczące rozpoczynania leczenia MS terapią immunomodulującą</u></b></p> <p>Pacjenci ze stwierdzoną aktywną postacią RRMS powinni rozpocząć leczenie za pomocą DMD. Najczęściej trapię rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru, takich jak fumaran dimetylu, fingolimod, interferony beta, octan glatimeru i teryflunomid, z czego fumaran dimetylu oraz fingolimod odznaczają się przewagą pod względem drogi podania (doustne) oraz efektywności klinicznej. Chorzy z aichmofobią mogą preferować leki doustne.</p> <p>W przypadku RRMS o wysokiej aktywności, tzn. występowaniu częstych rzutów choroby i/lub zmian w obrazie rezonansu magnetycznego pomimo leczenia lekami pierwszego wyboru, rekomenduje się terapię lekami drugiego wyboru natalizumabem lub alemtuzumabem.</p>   |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje   |
|--------------------------------|---|
|                                | <p>Obawiając się ryzyka związanego z działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez leki drugiego wyboru istnieje możliwość zmiany terapii na inny lek, również należący do grupy pierwszego wyboru. Zaznacza się przewagę fingolimodu i fumaranu dimetylu nad interferonami beta, octanem glatirameru oraz teryflunomidu.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p> |

Wszystkie wymienione powyżej wytyczne zalecają w ramach I linii leczenia interferony beta, octan glatirameru, teryflunomid oraz fumaran dimetylu. Leki te stosowane są w mniej aktywnej postaci RRMS. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, braku tolerancji na leczenie lub odpowiedzi na leczenie istnieje możliwość zmiany leku DMT na inny z grupy leków pierwszego wyboru. Jeżeli u pacjenta stan niepełnosprawności pogarsza się, rośnie częstość rzutów choroby i/lub stwierdza się za pomocą MRI nowe zmiany w mózgu, należy przejść na terapię drugiego wyboru.

Jedynie w najnowszych wytycznych (Up To Date 2021) odniesiono się do stosowania ozanimodu – wymieniono go jako jeden z doustnych DMT, który może być stosowany w leczeniu RRMS. W pozostałych wytycznych nie wspomina się o możliwości leczenia ozanimodem, należy jednak zwrócić uwagę, iż powstały one przed rejestracją leku Zeposia, która miała miejsce w 2020 roku.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Przedstawione w niniejszej AWA opinie ekspertów przygotowano bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

| Ekspert                                  | Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska<br>Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii<br>Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku   | Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek<br>Prezes Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii PTN<br>Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie   |
|--|--|--|
| Aktualnie stosowane technologie medyczne | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta 1a (i.m.)<sup>6</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 5-10%</li> <li>- odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 3-5%</li> </ul> </li> <li>• Fumaran dwumetylu (DMF)<sup>7</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 35%</li> <li>- odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 25%</li> </ul> </li> <li>• Octan glatirameru <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 15%</li> <li>- odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 15%</li> </ul> </li> </ul> |

<sup>6</sup> Źródła informacji dotyczące porównania interferonu beta 1a podawanego domięśniowo i ozanimodu wskazane przez eksperta:

Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung HP, Montalban X, Kubala Havrdová E, Cree BAC, Sheffield JK, Minton N, Raghupathi K, Ding N, Cohen JA; SUNBEAM Study Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1009-1020. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30239-X. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492651.

Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung HP, Montalban X, Kubala Havrdová E, Cree BAC, Sheffield JK, Minton N, Raghupathi K, Huang V, Kappos L; RADIANCE Trial Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1021-1033. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30238-8. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492652.

<sup>7</sup> Źródła informacji dotyczące DMF wskazane przez eksperta:

Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Fox RJ, Kappos L, Chen C, Parks B, Miller C. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years' follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020 May 12;13:1756286420915005. doi: 10.1177/1756286420915005. PMID: 32426039; PMCID: PMC7222239.

Fernández Ó, Giovannoni G, Fox RJ, Gold R, Phillips JT, Potts J, Okwuokenye M, Marantz JL. Efficacy and Safety of Delayed-release Dimethyl Fumarate for Relapsing-remitting Multiple Sclerosis in Prior Interferon Users: An Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM. *Clin Ther.* 2017 Aug;39(8):1671-1679. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.06.012. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28751099.

| Ekspert                              | Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska<br>Konsultant Wojewódzka w dziedzinie<br>neurologii<br>Uniwersytecki Szpital Kliniczny w<br>Białymstoku   | Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek<br>Prezes Sekcji Stwardnienia Rozsianego<br>i Neuroimmunologii PTN<br>Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi<br>Królowej w Rzeszowie  |
|--------------------------------------|--|---|
|                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 50-60%</li> <li>- odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 40%</li> <li>• Teriflunomid<sup>8</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 10%</li> <li>- odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 5%</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fumaran di metylu <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 40%</li> <li>- odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 35%</li> </ul> </li> <li>• Teryflunomid <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 10%</li> <li>- odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 10%</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Technologia najtańsza</b>         | Interferon beta 1a (i.m.)  | nie wskazano  |
| <b>Technologia najskuteczniejsza</b> | Fumaran dwumetylu (DMF)  | nie wskazano  |

Pani prof. Alina Kułakowska wskazała, iż w odniesieniu do DMF oraz do teryflunomidu brak jest „badań porównawczych head to head” (**komentarz analityka Agencji**: brak jest badań porównawczych head to head dla ww. substancji z wnioskowaną technologią). Ponadto, według Konsultant Wojewódzkiej „należy porównywać ozanimod z w/w lekami ponieważ:

- interferon beta 1a (i.m.) był wykorzystywany jako komparator w badaniach klinicznych ozanimodu
- fumaran dwumetylu i teriflunomid są zaś nowoczesnymi, skutecznymi lekami doustnymi stosowanymi obecnie w programie lekowym I linii (B.29).”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 32), we wnioskowanym wskazaniu, w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- fumaran dimetylu,
- octan glatirameru,
- interferon beta-1b,
- interferon beta-1a,
- peginterferon beta-1a,
- teryflunomid.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

<sup>8</sup> Źródło informacji dotyczące *teriflunomidu* wskazane przez eksperta: Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology*. 2016 Oct 4;87(14):1524. doi: 10.1212/WNL.0000000000003219. Erratum for: *Neurology*. 2016 Mar 8;86(10):920-30. PMID: 27698155; PMCID: PMC5994719.

Źródło informacji dotyczące *porównania ozanimodu i teriflunomidu metodą "matching-adjusted indirect comparison"* wskazane przez eksperta: Cohan S, Tencer T, Arndorfer S, Zhu X, Zivkovic M, Kumar J. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ozanimod versus teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Apr 25;52:102972. doi: 10.1016/j.msard.2021.102972. Epub ahead of print. PMID: 33979770.



Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

| Nazwa, postać i dawka leku  | Opak.                  | Kod EAN        | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO        | WDŚ [zł] |
|---|------------------------|----------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| <b>fumaran dimetylu</b>   |                        |                |          |          |          |           |          |
| Tecidifera, kaps. dojel. twarde, 120 mg   | 14 kaps.               | 00646520415445 | 1021,68  | 1072,76  | 1072,76  | bezpłatny | 0        |
| Tecidifera, kaps. dojel. twarde, 240 mg   | 56 kaps.               | 00646520415452 | 4086,72  | 4291,06  | 4291,06  | bezpłatny | 0        |
| <b>octan glatirameru</b>  |                        |                |          |          |          |           |          |
| Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml  | 28 amp.-strzyk.        | 05909990017065 | 3240,00  | 3402,00  | 2447,17  | bezpłatny | 0        |
| Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml  | 12 amp.-strz. po 1 ml  | 05909991216382 | 3510,00  | 3685,50  | 2097,57  | bezpłatny | 0        |
| Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml                      | 28 amp.-strz. po 1 ml  | 05909991282882 | 2330,64  | 2447,17  | 2447,17  | bezpłatny | 0        |
| Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml                      | 12 amp.-strz. po 1 ml  | 05909991353926 | 1998,00  | 2097,90  | 2097,90  | bezpłatny | 0        |
| <b>interferon beta-1b</b>   |                        |                |          |          |          |           |          |
| Betaferon, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 µg | 15 zest.               | 05909990619375 | 2674,08  | 2807,78  | 2807,78  | bezpłatny | 0        |
| <b>Interferon beta-1a</b>   |                        |                |          |          |          |           |          |
| Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml  | 4 amp.-strz. + 4 igły  | 05909990008148 | 2928,68  | 3075,11  | 3075,11  | bezpłatny | 0        |
| Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml  | 4 wstrz.               | 05909991001407 | 2928,68  | 3075,11  | 3075,11  | bezpłatny | 0        |
| Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml   | 12 amp.-strz. a 0,5 ml | 05909990874934 | 3855,60  | 4048,38  | 4048,38  | bezpłatny | 0        |
| Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml   | 4 wkł. a 1,5 ml        | 05909990728497 | 3855,60  | 4048,38  | 4048,38  | bezpłatny | 0        |
| <b>peginterferon beta-1a</b>  |                        |                |          |          |          |           |          |
| Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg  | 2 amp.-strz. po 0,5 ml | 00646520442274 | 3075,12  | 3228,88  | 3228,88  | bezpłatny | 0        |
| Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg  | 2 wstrz. po 0,5 ml     | 00646520442113 | 3075,12  | 3228,88  | 3228,88  | bezpłatny | 0        |
| Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg                                      | 2 amp.-strz. po 0,5 ml | 00646520441970 | 3075,12  | 3228,88  | 2027,74  | bezpłatny | 0        |
| Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg                                      | 2 wstrz. po 0,5 ml     | 00646520437201 | 3075,12  | 3228,88  | 2027,74  | bezpłatny | 0        |
| <b>teryflunomid</b>   |                        |                |          |          |          |           |          |
| Aubagio, tabl. powł., 14 mg   | 28 szt.                | 05909991088170 | 2991,60  | 3141,18  | 3141,18  | bezpłatny | 0        |

W Polsce pacjenci z RRMS mogą korzystać także z leczenia DMT refundowanego przez Ministerstwo Zdrowia w ramach innego programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, który obejmuje finansowanie fingolimodu, natalizumabu, alemtuzumabu, kładyrybiny oraz okrelizumabu. Do programu lekowego B.46 włączani są pacjenci z RRMS uprzednio nieskutecznie leczeni w ramach programu B.29, a także chorzy z szybko rozwijającą się ciężką postacią MS lub PPMS, w związku z czym, nie dotyczy on populacji docelowej niniejszej analizy, tzn. pacjentów z RRMS leczonych w ramach I linii leczenia lub zmieniających terapię w obrębie refundowanych leków I linii.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator   | Uzasadnienie wnioskodawcy   | Ocena wyboru wg analityków Agencji   |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon beta-1a</li> <li>• fumaran dimetylu</li> <li>• teryflunomid</li> </ul> | <p>„W toku realizacji raportu HTA, we wrześniu 2020 roku zorganizowano spotkanie z wiodącymi ekspertami klinicznymi zajmującymi się leczeniem chorych ze stwardnieniem rozsianym, którego celem było m.in. określenie miejsca ozanimodu w praktyce klinicznej leczenia MS w Polsce. (...) [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>(...) Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce jako najbardziej odpowiednie komparatory dla ozanimodu stosowanego w leczeniu MS wybrano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>interferon beta-1a w dawce 30 µg/0,5 ml raz w tygodniu, i.m.</b></li> </ul> <p>Interferon beta-1a jest lekiem wskazywanym w wytycznych klinicznych jako jedna z kluczowych terapii o ugruntowanej pozycji w leczeniu MS. Jest on często stosowany w programie B.29. i cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Koszt stosowania interferonu jest relatywnie niski, w porównaniu z wieloma innymi lekami stosowanymi w praktyce klinicznej. Jest to również lek, stanowiący bezpośredni komparator dla ozanimodu w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, stanowiących podstawę wniosku o rejestrację produktu leczniczego Zeposia w Unii Europejskiej, co pozwala na wiarygodne wnioskowanie o przewadze jednej technologii nad drugą.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę, p.o.</b></li> <li>• <b>teryflunomid w dawce 14 mg/d, p.o.</b></li> </ul> <p>Fumaran dimetylu i teryflunomid to jedne z najczęściej stosowanych leków w programie B.29. (łączy udział procentowy w programie B.29. to 46 % - koniec 2019 roku), a co więcej w przeciwieństwie do innych leków stosowanych w tym programie, w ostatnich latach odnotowano dynamiczny wzrost ich udziałów, co wskazuje, że stanowią one realną praktykę kliniczną leczenia MS w Polsce. Kolejnym argumentem przemawiającym za takim wyborem jest ich droga podania, która podobnie jak w przypadku ozanimodu jest doustna. [redacted]</p> | <p>Wybór zasadny - uwzględnione w analizach wnioskodawcy komparatory są prawidłowe – spełniają wymagania ustawowe oraz wskazane w wytycznych HTA (patrz: komentarz pod tabelą).</p> <p>W ramach AKL i AE wnioskodawca uwzględnił 3, opisane obok komparatory, natomiast w AWB uwzględniono wszystkie leki finansowane w ramach PL B.29 dla populacji docelowej przedmiotowego wniosku – czyli dodatkowo: interferon beta-1a w dawce 30 µg, fumaran dimetylu oraz teryflunomid.</p> <p>Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla uwzględnienia w AWB większej liczby komparatorów niż w AKL i AE.</p> |

Zgodnie z wytycznymi HTA Agencji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”, w leczeniu pacjentów z postacią rzutową stwardnienia rozsianego, ze środków publicznych finansowane są terapie: interferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, peginterferonem beta-1a oraz teryflunomidem.

Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego, [redacted]

W związku z tym, [redacted], jako komparatory dla leku Zeposia (ozanimod) wnioskodawca wskazał technologie medyczne dostępne w ramach ww. programu lekowego, które aktualnie są najczęściej stosowane w praktyce klinicznej.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, aktualnie najczęściej stosowanymi technologiami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu są interferon beta, fumaran dimetylu i teryflunomid. Jedna z ekspertek dodatkowo wskazała na octan glatirameru (patrz: rozdz. 3.4.2. niniejszej AWA).

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy przeprowadzonej dla leku Zeposia (ozanimod) stosowanego w leczeniu RRMS było „wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną”.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr       | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   | Uwagi oceniającego  |
|----------------|--|--|---|
| Populacja      | „Dorośli chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego spełniający kryteria włączenia do Programu lekowego.”   | „Niezgodna z kryteriami włączenia, np. populacja pediatryczna, chorzy nie spełniający kryteriów włączenia do Programu lekowego.” | Populacja określona w kryteriach włączenia odpowiada populacji wnioskowanej.  |
| Interwencja    | „Ozanimod stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zeposia, tj. w schemacie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzień 1.-4. dawka 0,23 mg/d, p.o.;</li> <li>• dzień 5.-7. dawka 0,46 mg/d, p.o.;</li> <li>• dzień 8 i później dawka 0,92 mg/d, p.o.”</li> </ul>  | „Inna niż wymieniona, np. OZA stosowany w innych dawkach/schematach terapeutycznych.”  | Wskazany w kryteriach włączenia sposób dawkowania OZA jest zgodny z zapisami w ChPL oraz wnioskowanym programem lekowym.  |
| Komparatory    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon beta-1a w dawce 30 µg/0,5 ml raz w tygodniu, i.m.;</li> <li>• fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę, p.o.;</li> <li>• teryflunomid w dawce 14 mg/d, p.o.</li> </ul>   | „Niezgodny z założonymi.”  | Wybór zasadny (patrz też rozdz. 3.6. niniejszej AWA).   |
|                | „W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.”  | „n/d”  |   |
|                | „Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.”  | „n/d”  |   |
| Punkty końcowe | „Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• występowanie rzutów choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. annualized relapse rate, ARR);</li> <li>- odsetek chorych wolnych od rzutów choroby;</li> </ul> </li> <li>• progresja choroby określona za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzonej progresji niesprawności po 3 i 6 miesiącach (CDP 3m, CDP 6m);</li> <li>- zmiany wyniku w skali EDSS;</li> </ul> </li> <li>• zmiany w obrazie MRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>- nowe ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd;</li> <li>- nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych;</li> </ul> </li> </ul> | „Niezgodne z założonymi.”  | W kryteriach włączenia zdefiniowanych przez wnioskodawcę nie odniesiono się do jakości i długości życia pacjentów. Zgodnie z opiniami ekspertów, ankietowanych przez Agencję, istotne klinicznie punkty końcowe to: brak rzutów choroby, brak progresji niesprawności i brak aktywności choroby w MRI, a także osiągnięcie w skali EDSS 4 pkt (pacjent ma ograniczoną zdolność samodzielnego chodzenia, tzn. bez odpoczynku lub pomocy może przejść 500 m), 6 (pacjent przechodzi z jednostronnym wsparciem (laska, kula) 100 m) i 8 pkt (pacjent porusza się jedynie na wózku lub jest nim wożony); a minimalna różnica odczuwalna przez chorego to: lepsza sprawność chodu, dłuższy dystans możliwy do pokonania, mniejsze zmęczenie oraz |

| Parametr      | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia  | Uwagi oceniającego                                      |
|---------------|--|---|---|
|               | <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana parametrów związanych z objętością mózgu;</li> <li>ciężkość oraz rodzaj zdarzeń niepożądanych."</li> </ul>   |   | ustąpienie/zmniejszenie innych objawów neurologicznych. |
| Typ badań     | <ul style="list-style-type: none"> <li>„Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).”</li> <li>„Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).”</li> <li>„Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).”</li> <li>„Badania jednoramienne* (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).”</li> <li>„Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.”</li> </ul> | „Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.”  | Brak uwag.  |
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> <li>„Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty/postery konferencyjne. Komentarz: jeśli abstrakt/poster dotyczył badania opublikowanego w postaci pełnotekstowej uwzględniano tylko te, w których analizowano dodatkowe wyniki względem publikacji pełnotekstowej.”</li> <li>„Publikacje w językach: polskim i angielskim.”</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>„Niezgodne z założonymi.”</li> <li>„Publ kacje w językach innych niż polski lub angielski.”</li> </ul> | Brak uwag.  |

\* nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach: Medline (via Ovid), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library oraz w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health i EU Clinical Trials Register. Wskazano również, iż „przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów”. Jako datę wyszukiwania podano 15.12.2020 r.

Strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji i populacji. Zastosowano filtry własne odnoszące się do metodyki badań, ponadto w bazie Embase zastosowano deskryptory: „ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i Medline zastosowano dodatkowo deskryptor [conference abstracts OR embase OR medline]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowany deskryptory to All text).” Selekcję badań przeprowadziły dwie niezależnie pracujące osoby, które rozbieżności rozwiązywały z udziałem pomocy trzeciej osoby w drodze konsensusu, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Nie wskazano stopnia zgodności między analitykami wnioskodawcy.

Przedstawiono wykorzystane słowa kluczowe oraz liczbę odnalezionych rekordów dla poszczególnych przeszukań w bazach medycznych, a także zakończone a nieopublikowane, trwające lub planowane badania kliniczne dla ozanimodu, zidentyfikowane w rejestrach badań klinicznych.

W Agencji, w dniu 8.04.2021 r., przeprowadzono wyszukiwanie weryfikacyjno-aktualizujące dotyczące ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące bazy medyczne: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli abstrakt konferencyjny Jeffery 2020, spełniający kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy, a opublikowany po dacie złożenia wniosku. Wnioskodawca na prośbę Agencji uwzględnił ww. publikację w ramach złożonych uzupełnień ws. wymagań minimalnych do analiz.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu:

- SUNBEAM (Comi 2019) – badanie RCT III fazy, w którym porównywano OZA z interferonem beta-1a;
- RADIANCE B (Cohen 2019b) – badanie RCT III fazy, w którym również porównywano OZA z interferonem beta-1a;
- RADIANCE A (Cohen 2019a) – badanie RCT II fazy, w którym porównywano terapię OZA w różnych dawkach (0,46 mg/d i 0,92 mg/d) oraz placebo; po 24 mies. rozpoczynała się druga część badania – zaślepione 2-letnie rozszerzenie badania: uczestnicy pierwotnie przydzieleni losowo do grup OZA kontynuowali przydzieloną im dawkę, a chorzy, którym pierwotnie podawano PLC, losowo przydzielono do grupy otrzymującej OZA 0,46 mg lub 0,92 mg. W AKL wnioskodawcy uwzględniono dane z fazy przedłużonej badania RADIANCE A.

W analizie klinicznej wnioskodawcy, jako uzupełnienie informacji dotyczących ww. badań, wykorzystano dane przedstawione w dokumencie Assessment report wydanym przez EMA w 2020 roku (EMA 2020).

Ponadto, do AKL wnioskodawcy włączono otwarte badanie DAYBREAK, oceniające długookresową skuteczność i bezpieczeństwo terapii ozanimodem. Do badania tego włączano pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniach SUNBEAM, RADIANCE A lub RADIANCE B. Wyniki badania DAYBREAK dostępne były wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych (Steinman 2019a, Steinman 2019b, Selmaj 2020, Hartung 2020a, Hartung 2020b, De Luca 2020). Badanie DAYBREAK jest badaniem niezakończonym – planowany termin jego zakończenia to listopad 2022 r.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami (tj. fumaranem dimetylu (FD) i teryflunomidem (TER)), w AKL wnioskodawcy przedstawiono „wyniki porównań pośrednich OZA vs FD i OZA vs TER pochodzące z analizy MAIC, które zostały przedstawione na VIII Wspólnej Konwencji ACTRIMS iECTRIMS - MSVirtual2020 w dniach 11-13 września 2020 r. w formie prezentacji konferencyjnych oraz publikacji pełnotekstowej Cohan 2021 uwzględnionej zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.14.2021.KDe.7 z dnia 29 kwietnia 2021 r. Dodatkowo ocena wyników MAIC została uzupełniona wynikami pochodzącymi z pełnego raportu analizy dostarczonego przez Wnioskodawcę (BMS 2020). Analizy MAIC oparte zostały na wynikach pochodzących z badań dla ozanimodu (SUNBEAM, RADIANCE B), fumaranu dimetylu (CONFIRM, DEFINE) oraz teryflunomidu (ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II, OPTIMUM, TEMSO, TENERE, TOWER)”.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także 3 badania wtórne: przeglądy systematyczne:

- Sun 2020, do którego włączano badania RCT dotyczące chorych z rzutowo-remisyjną postacią MS i porównujące ozanimod z placebo lub innymi zatwierdzonymi DMT;
- Derfuss 2020, dotyczący stosowania doustnych immunomodulatorów w leczeniu MS, w tym ozanimodu;
- Tencer 2019 (abstrakt konferencyjny), w którym oceniano względną skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu względem innych terapii modyfikujących przebieg choroby.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie   | Metodyka   | Populacja  | Punkty końcowe  |
|---|--|--|---|
| <b>SUNBEAM</b><br>(Comi 2019)<br><br><i>Źródło finansowania:</i><br><i>Celgene International II</i> | Międzynarodowe (20 krajów), wieloośrodkowe (152 ośrodki), randomizowane, podwójnie zaślepione, double-dummy badanie III fazy z 3 grupami równoległymi. <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoteza: b.d.;</li> <li>• okres obserwacji: 12 mies.</li> <li>• interwencje:</li> </ul> | <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek: 18-55 r.ż.;</li> <li>• MS rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a z 2010 r.;</li> <li>• nawracający kliniczny przebieg zgodny z RMS;</li> <li>• historia uszkodzeń MRI mózgu zgodnych z rozpoznaniem MS;</li> <li>• stan niesprawności wg skali EDSS: 0-5,0;</li> <li>• ≥ 1 z kryteriów dotyczących aktywności choroby udokumentowany rzut w ciągu ostatnich</li> </ul> | <u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• roczny wskaźnik rzutów (ang. annualised relapse rate, ARR) w okresie leczenia</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych</li> </ul> |

| Badanie  | Metodyka   | Populacja  | Punkty końcowe   |
|--|--|--|--|
|  | <p>- OZA 0,92 mg: ekwiwalent OZA w dawce 0,92 mg podawany doustnie (co odpowiada OZA HCl 1 mg/d),</p> <p>- OZA 0,46 mg*: ekwiwalent OZA w dawce 0,46 mg podawany doustnie (co odpowiada OZA HCl 0,5 mg/d).</p> <p>Początkową 7-dniową eskalację dawki zastosowano dla OZA. Chorzy z grup ozanimodu otrzymywali OZA 0,25 mg (ekwiwalent OZA 0,23 mg) w dniach 1-4, 0,46 mg w dniach 5-7, a przypisaną dawkę rozpoczynano od dnia 8.</p> <p>- INFb-1a – podawany domięśniowo raz w tyg., w dawce 30 µg.</p> <p>Dla doustnego PLC zastosowano początkową 7-dniową eskalację dawki.</p>  | <p>12 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub <math>\geq 1</math> udokumentowany rzut w ciągu ostatnich 24 miesięcy przed badaniem przesiewowym i co najmniej 1 uszkodzenie Gd+ w MRI mózgu w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed randomizacją;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak historii rzutów od 30 dni przed badaniem przesiewowym do randomizacji (w tym okresie chorzy musieli być stabilni klinicznie, bez ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami lub hormonu adrenokortykotropowego);</li> <li>• potwierdzająca w badaniach laboratoryjnych obecność przeciwciał IgG przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) lub pełne szczepienie przeciwko wirusowi VZV co najmniej 30 dni przed randomizacją.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OZA 0,92 mg: 447</li> <li>• OZA 0,46 mg: 451</li> <li>• INFb-1a: 448</li> </ul>   | <p>w obrazach T2-zależnych w 12. mies.;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (definiowanej jako trwały wzrost w skali EDSS <math>\geq 1</math>) potwierdzonej po 3 i 6 mies.;</li> <li>• średnia procentowa zmiana objętości mózgu po 12 mies. w stosunku do punktu początkowego;</li> <li>• jakość życia (zmiana wyn ku w punktacji MSQOL-54);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>  |
| <p><b>RADIANCE B</b><br/>(Cohen 2019b)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>Celgene International II</p> | <p>Międzynarodowe (21 krajów), wieloośrodkowe (147 ośrodków), randomizowane, podwójnie zaślepione, double-dummy badanie III fazy z 3 grupami równoległymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoteza: b.d.;</li> <li>• okres obserwacji: 24 mies.</li> <li>• interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>- OZA w dawce 0,92 mg,</li> <li>- OZA: w dawce 0,46 mg*</li> </ul> </li> </ul> <p>Początkową 7-dniową eskalację dawki zastosowano dla OZA. Chorzy z grup ozanimodu otrzymywali OZA 0,25 mg (ekwiwalent OZA 0,23 mg) w dniach 1-4, 0,46 mg w dniach 5-7, a przypisaną dawkę rozpoczynano od dnia 8.</p> <p>- INFb-1a – podawany domięśniowo raz w tyg., w dawce 30 µg.</p> <p>Dla doustnego PLC zastosowano początkową 7-dniową eskalację dawki.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek: 18-55 r.ż.;</li> <li>• MS rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2010 r.;</li> <li>• nawracający kliniczny przebieg zgodny z RMS;</li> <li>• uszkodzenia mózgu w MRI zgodne z rozpoznaniem MS;</li> <li>• stan niesprawności wg skali EDSS: 0-5,0;</li> <li>• <math>\geq 1</math> z kryteriów dotyczących aktywności choroby udokumentowany rzut w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub <math>\geq 1</math> udokumentowany rzut w ciągu ostatnich 24 miesięcy przed badaniem przesiewowym i co najmniej 1 uszkodzenie Gd+ w MRI mózgu w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>• brak historii rzutów od 30 dni przed badaniem przesiewowym do randomizacji (w tym okresie chorzy musieli być stabilni klinicznie, bez ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami lub hormonu adrenokortykotropowego);</li> <li>• potwierdzająca w badaniach laboratoryjnych obecność przeciwciał IgG przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) lub pełne szczepienie przeciwko wirusowi VZV co najmniej 30 dni przed randomizacją.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OZA 0,92 mg: 433</li> <li>• OZA 0,46 mg: 439</li> <li>• INFb-1a: 441</li> </ul> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• roczny wskaźnik rzutów (ang. annualised relapse rate, ARR) w 24-mies. okresie leczenia</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w 24. mies.;</li> <li>• liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd w 24. mies.;</li> <li>• czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (definiowanej jako trwały wzrost w skali EDSS <math>\geq 1</math>) potwierdzonej po 3 i 6 mies.;</li> <li>• jakość życia (zmiana wyn ku w punktacji MSQOL-54);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> |
| <p><b>RADIANCE A</b><br/>(Cohen 2019a)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>Celgene Corporation</p>      | <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo (PLC), badanie II fazy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoteza: b.d.;</li> <li>• okres obserwacji:</li> </ul>  | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek: 18-55 r.ż.;</li> <li>• MS rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2010 r.;</li> <li>• stan niesprawności wg skali EDSS: 0-5,0;</li> <li>• <math>\geq 1</math> rzut przed włączeniem do badania w ciągu ostatnich 12 lub <math>\geq 1</math> rzut w ciągu 24 mies. i <math>\geq 1</math> uszkodzenie Gd+ w MRI mózgu w ciągu</li> </ul>  | <p>Zaślepiona faza przedłużona badania:</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie wskazano</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p>   |

| Badanie  | Metodyka   | Populacja   | Punkty końcowe   |
|--|--|---|--|
|  | <p>- faza kontrolowana PLC: 24 tyg.<br/>- zaślepiena faza przedłużona: 2 lata</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interwencje:<br/>Pacjenci byli randomizowani do jednej z 3 grup: OZA 0,92 mg, OZA 0,46 mg lub PLC, następnie, po 24 tyg. okresie obserwacji mogli zostać włączeni do zaślepionej fazy przedłużonej badania, w której pacjenci w grupach OZA kontynuowali dotychczasową terapię, natomiast pacjenci z grupy PLC byli rerandomizowani do grupy otrzymującej OZA 0,92 mg lub OZA 0,46 mg*.</li> </ul>  | <p>ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OZA 0,92 mg: 82</li> <li>OZA 0,46 mg: 85</li> <li>PLC: 85</li> <li>- PLC → OZA 0,92 mg: 42</li> <li>- PLC → OZA 0,46 mg: 41</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment emergent adverse events, TEAEs);</li> <li>średnia liczba zmian demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;</li> <li>odsetek pacjentów bez zmian Gd;</li> <li>średnia liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;</li> <li>roczny wskaźnik rzutów (ARR).</li> </ul>                                   |
| <p><b>DAYBREAK</b><br/>(abstrakty konferencyjne: Steinman 2019a, Steinman 2019b, Selmaj 2020, Hartung 2020a, Hartung 2020b, De Luca 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>Celgene Corporation</p> | <p>Międzynarodowe (27 krajów), wieloośrodkowe (220 ośrodków), otwarte, jednoramiennym badanie fazy III – badanie niezakończony (w toku).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>okres obserwacji: 12 mies.<br/>- średni okres ekspozycji na OZA: 37,1 mies.<br/>- max okres ekspozycji na OZA: ~ 75 mies.</li> <li>interwencja:<br/>- OZA HCL 1 mg (ekwiwalent OZA 0,92 mg), podawany doustnie raz dziennie.<br/>Dawkę OZA zwiększono u wszystkich chorych przeniesionych z badań fazy III (z aktywną kontrolą), niezależnie od wcześniejszego przydziału leczenia (w celu utrzymania zaślepienia z poprzedniego badania). Dawkę OZA nie zwiększono w przypadku chorych przeniesionych z badań fazy I lub II, chyba, że ostatnia dawka OZA została przyjęta &gt; 14 dni przed włączeniem do badania DAYBREAK.</li> </ul> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: 18-55 r.ż.;</li> <li>MS rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a z 2010 r.;</li> <li>stan niesprawności wg skali EDSS: 0-5,0 (dot. uczestników badań II lub III fazy) lub 0-6,0 (dot. uczestników wcześniejszych badań I fazy);</li> <li>ukończenie jednego z badań głównych (SUNBEAM, RADIANCE, RPC01-1001);</li> <li>nawracająca aktywność choroby w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 2 495 pacjentów wyraziło zgodę na kontynuację leczenia w ramach badania DAYBREAK.</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>roczny wskaźnik rzutów (ARR);</li> <li>potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP 3m i CDP 6m);</li> <li>nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych;</li> <li>nowe ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd.</li> </ul> |

\* Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego, dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w leczeniu ozanimodem należy prowadzić zgodnie z zapisami ChPL, tj. „zalecana dawka to 0,92 mg ozanimodu raz na dobę”. W związku z tym, w niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla OZA stosowanego w dawce 0,92 mg.

**Komentarz analityka Agencji:** definicje, interpretacje oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 3.6.2.1., w tabeli nr 3. w AKL wnioskodawcy.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 3.6.2. i 7.6. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, w tym badania włączone do analizy

MAIC, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów (tj. fumaranu dimetylu i teryflunomidu), zostały opisane w rozdziałach 3.6.2. i 7.6. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca jakość badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego ocenił narzędziem Cochrane Handbook oraz w skali Jadad. W AKL wnioskodawcy, za pomocą ww. narzędzi, wykonano także ocenę wiarygodności badań wykorzystanych do przeprowadzenia analizy MAIC (jej wyniki dostępne są w publikacji pełnotekstowej Cohan 2021 oraz niepublikowanym raporcie BMS 2020). Do oceny badań wtórnych zastosowano skalę AMSTAR 2, a badanie jednoramienne oceniono w skali NICE. Zastosowane metody oceny jakości badań są zgodne z polskimi wytycznymi HTA (wytycznymi AOTMiT).

Poniżej przedstawiono ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook dla badań włączonych do AKL wnioskodawcy. Ocena wiarygodności badań wykorzystanych do przeprowadzenia analizy MAIC znajduje się w rozdz. 3.6.2. oraz 3.8. AKL wnioskodawcy.

Podana poniżej ocena została zweryfikowana przez analityka Agencji.

**Tabela 16. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook – ocena analityków Agencji**

| Badanie    | Błąd selekcji |                       | Błąd wykonania | Błąd detekcji | Błąd utraty | Błąd raportowania | Inne błędy |
|------------|---------------|-----------------------|----------------|---------------|-------------|-------------------|------------|
|            | Randomizacja  | Ukrycie kodu alokacji |                |               |             |                   |            |
| SUNBEM     | niskie        | niskie                | niskie         | niskie        | niskie      | niskie            | niskie     |
| RADIANCE A | niskie        | niskie                | niskie         | niskie        | niskie      | niskie            | niskie     |
| RADIANCE B | niskie        | niskie                | niskie         | niskie        | niskie      | niskie            | niskie     |

W analizie wnioskodawcy ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT oceniono na niskie we wszystkich obszarach. W opinii analityków Agencji ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do AKL wnioskodawcy zostało prawidłowo oszacowane.

W skali Jadad badania SUNBEAM, RADIANCE A i RADIANCE B oceniono na 5/5 pkt.

Badanie jednoramienne DAYBREAK oceniono na 7/8 pkt w skali NICE (punkty odjęto ze względu na brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno).

Badania wtórne (Sun 2020, Derfuss 2020 i Tencer 2019) oceniono jako przeglądy bardzo niskiej jakości.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 4. AKL wnioskodawcy):

- „spośród wszystkich alternatywnych terapii modyfikujących przebieg choroby możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego na podstawie randomizowanych badań klinicznych jedynie dla OZA vs IFN beta-1a. Dla pozostałych komparatorów nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących je z ozanimodem w populacji docelowej (warto podkreślić, że pomimo ograniczenia przeprowadzono w analizie bezpośrednie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną – zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań)”;
- „część danych wykorzystanych w analizie przedstawiono na podstawie danych z materiałów konferencyjnych, należy więc traktować je z ostrożnością, zostały one jednak włączone z uwagi na brak zawartych w nich informacji w publikacjach pełnotekstowych”;
- „wyniki długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla ozanimodu pochodzą z badania trwającego DAYBREAK – w analizie wykorzystano najnowsze z aktualnie dostępnych danych, jednak nie są to ostateczne wyniki badań”;
- „włączono trzy przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji – przeglądy były bardzo niskiej jakości wg oceny AMSTAR 2. Publikacja Derfuss 2020 dotyczy „szybkiego przeglądu” (ang. rapid review), który jest formą syntezy informacji, w której elementy procesu przeglądu systematycznego są upraszczane lub pomijane w celu uzyskania informacji w odpowiednim czasie co wpływa na jakość uzyskanych wyników. Przegląd systematyczny ab. konf. Tencer 2019 został przedstawiony w formie abstraktu konferencyjnego w związku z czym nie uwzględniono w nim części informacji. Natomiast przegląd Sun 2020 dotyczył oceny skuteczności oraz tolerancji ozanimodu w leczeniu RRMS na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy”;



- „Wyniki badania OPTIMUM wykorzystane w analizie MAIC zostały opublikowane wyłącznie w postaci prezentacji konferencyjnej”.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Głównym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z częścią wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów: fumaranem dimetylu i teryflunomidem, w związku z czym dla porównań OZA vs FD i OZA vs TER wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego wykonanego metodą MAIC. Porównanie pośrednie nie daje bezpośredniego obrazu stosunku efektu do ryzyka stosowanie OZA względem FD i TER.

Część wyników porównania pośredniego OZA vs FD wykonanego metodą MAIC była dostępna wyłącznie w postaci niepublikowanych danych udostępnionych przez wnioskodawcę, tj. pełnego raportu analizy MAIC (BMS 2020). Natomiast wyniki porównania pośredniego OZA vs TER wykonanego metodą MAIC zostały zaczerpnięte z abstraktów konferencyjnych oraz niepublikowanych danych (BMS 2020).

- Nie odnaleziono badań pozwalających przeprowadzenie porównania pośredniego dotyczącego jakości życia pacjentów leczonych ozanimodem z pacjentami stosującymi fumaran dimetylu lub teryflunomid.
- Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną ozanimodu.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 4. AKL wnioskodawcy):**

- „brak możliwości wykonania porównania bezpośredniego z fumaranem dimetylu i teryflunomidem – w raporcie przedstawiono wyniki porównania pośredniego, które wykonano techniką MAIC. Technika MAIC posiada ograniczenia jednak jest jedną z metod statystycznych zyskujących co raz większe znaczenie, ponieważ w przeciwieństwie do klasycznej metody porównania pośredniego metodą Bucher'a czy metaanalizy sieciowej bazujących wyłącznie na danych zagregowanych, wykorzystując dane jednostkowe dla ocenianej interwencji pozwala na ich dopasowanie do danych dla komparatorów. Wykorzystanie metody MAIC było uzasadnione, gdyż analiza MAIC umożliwiła zniesienie heterogeniczności badań, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego i wiarygodniejsze porównanie interwencji”.

**Komentarz analityka Agencji:** należy zauważyć, iż część wyników z analizy MAIC zaczerpnięto z danych niepublikowanych wnioskodawcy, natomiast pozostałe wyniki zostały opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

##### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy odnalezionych badań bezpośrednio porównujących ozanimod z interferonem beta-1a (badania SUNBEAM i RADIANCE B) ze względu na różnice okresów obserwacji (SUNBEAM: 56,9 tyg., RADIANCE B: 104 tyg.) i kryteriów włączenia, w AKL wnioskodawcy nie brano też pod uwagę wyodrębniania wyników dla pośrednich okresów obserwacji, „gdyż punkty końcowe zdefiniowane były dla okresów obserwacji 12 mies. i 24 mies.” W opinii analityków Agencji jest to słuszne podejście;
- w AKL wnioskodawcy błędnie wskazano, iż kryteria włączenia do badań SUNBEAM i RADIANCE B obejmowały „stan niesprawności wg skali EDSS: 0-0,5” – w rzeczywistości do ww. badań włączani byli pacjenci ze stanem niesprawności wg EDSS: 0-5,0.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

#### **OZA vs IFN beta-1a – porównanie bezpośrednie**

W AKL wnioskodawcy dla części wyników bezpośredniego porównania OZA z INF beta-1a dostępne były dane dla populacji ogólnej oraz podgrup pacjentów w podziale na: płeć, wiek ( $\leq 40$  lat i  $> 40$  lat), masę ciała (SUNBEAM:  $< 66,9$  kg i  $\geq 66,9$  kg; RADIANCE B:  $< 68$  kg i  $\geq 68$  kg), region pochodzenia (Europa Wschodnia<sup>9</sup>, Inny), rasę (biała, inna niż biała), liczbę rzutów w poprzednim roku ( $< 2$  i  $\geq 2$ ), występowanie ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd na początku badania (obecne, nieobecne), ocenę w skali EDSS na początku badania ( $\leq 3,5$  i  $> 3,5$ ) oraz zastosowanie bądź nie wcześniejszej terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby.

We wnioskowanym programie lekowym, w kryteriach włączenia i wyłączenia, nie zawarto zapisów dotyczących wieku, płci, masy ciała czy rasy. W ramach programu dopuszcza się kontynuację terapii u pacjentów uprzednio leczonych przez okres min. 12 miesięcy lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii. W związku z powyższym, w niniejszej AWA odstąpiono od prezentacji wyników dla podgrup pacjentów uwzględniających wiek, płeć, masę ciała, rasę i zastosowanie bądź nie wcześniejszej terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby. Wyniki dla ww. podgrup przedstawiono w rozdz. 3.10. AKL wnioskodawcy.

Ze względu na różnice okresów obserwacji w odnalezionych badaniach SUNBEAM (56,9 tyg.) i RADIANCE B (104 tyg.) oraz różnicach w kryteriach włączenia do nich, wnioskodawca odstąpił od wykonania metaanalizy tych dwóch badań. Wnioskodawca wskazał, iż „nie brano również pod uwagę wyodrębniania wyników dla pośrednich okresów obserwacji, gdyż punkty końcowe zdefiniowane były dla okresów obserwacji 12 mies. i 24 mies.”

Stan sprawności pacjentów oceniany był za pomocą złożonej skali stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. multiple sclerosis functional composite, MSFC<sup>10</sup>). Funkcje poznawcze oceniano za pomocą testu modalności symboli SDMT<sup>11</sup> (ang. Symbol Digit Modalities Test – Test Symbol-Cyfra).

#### **Roczny wskaźnik rzutów (ARR)**

Zarówno w badaniu SUNBEAM i RADIANCE B wykazano istotnie statystycznie mniejszą wartość ARR w grupach stosujących OZA 0,92 mg w porównaniu z grupami otrzymującymi INF beta-1a: w badaniu SUNBEAM RR=0,52 (w 56,9 tyg. okresie obserwacji), a w badaniu RADIANCE B: RR=0,62 (w 104 tyg. okresie obserwacji). W badaniu SUNBEAM redukcja ARR w porównaniu z IFN beta-1a po 56,9 tyg. terapii wynosiła ok. 48%, natomiast w badaniu RADIANCE B redukcja ARR po 24 mies. leczenia wynosiła ok. 38%.

Również analizy przeprowadzone w podgrupach, w podziale uwzględniającym region pochodzenia, liczbę rzutów w poprzednim roku, brak lub obecność ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd na początku

<sup>9</sup> W badaniu SUNBEAM w podgrupie „Europa Wschodnia” znaleźli się pacjenci z Białorusi, Bośni i Hercegowiny, Bułgarii, Chorwacji, Estonii, Gruzji, Litwy, Łotwy, Mołdawii, Polski, Rumunii, Rosji, Serbii i Ukrainy.

<sup>10</sup> Skala MSFC składa się z trzech części, oceniających sprawność kończyny górnej i dolnej oraz funkcje poznawcze: T25W – test oceniający czas przejścia odcinka 25 stóp, ocena funkcji motorycznej nóg i chodzenia, 9HPT – 9-dółkowy test kółków dla funkcji rąk i dłoni oraz PASAT-3 – test seryjnego dodawania bodźców słuchowych oceniający funkcje poznawcze. Im niższy wynik części składowych T25W i 9HPT oraz wyższy wynik części PASAT-3 testu MSCF tym skuteczniejsze leczenie.

<sup>11</sup> SDMT – test oceniający szybkość przetwarzania informacji, funkcji poznawczych za pomocą szybkości rozpoznawania figur geometrycznych i przypisywania im liczb według podanego uprzednio klucza. Test trwa 90 sekund, a zadaniem pacjenta jest jak najszybsze wpisanie w odpowiednie kratki, lub wypowiedzenie cyfr odpowiadającym poszczególnym symbolom. Wynik stanowi liczba poprawnie rozpoznanych symboli (nie wliczając pierwszych 10 znaków, które pełnią funkcję testu próbnego). Wynik 55 punktów lub mniej w skali SDMT identyfikuje do 72% pacjentów z zaburzeniami poznawczymi w przebiegu SM z czułością 0,82 i swoistością 0,60.

badania oraz wynik EDSS na początku badania, w obu badaniach wykazały przewagę OZA 0,92 mg nad INF beta-1a. Jedynie w badaniu SUNBEAM, w podgrupie z EDSS na początku badania > 3,5 różnica w ARR dla porównania OZA 0,92 mg vs INF beta-1a nie wykazała istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: ARR, OZA vs INF beta-1a**

| ARR: populacja  |               | Badanie [okres obs.]                | OZA 0,92 mg |                   | INF beta-1a |                   | RR (95% CI)              | Wartość p          |
|---|---------------|-------------------------------------|-------------|-------------------|-------------|-------------------|--------------------------|--------------------|
|   |               |                                     | N           | n (95% CI)        | N           | n (95% CI)        |                          |                    |
| Ogółem  |               | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]     | 447         | 0,18 (0,14; 0,24) | 448         | 0,35 (0,28; 0,44) | <b>0,52 (0,41; 0,66)</b> | <b>p&lt;0,0001</b> |
|   |               | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 433         | 0,17 (0,14; 0,21) | 441         | 0,28 (0,23; 0,32) | <b>0,62 (0,51; 0,77)</b> | <b>p&lt;0,0001</b> |
| Podgrupa: region pochodzenia  | Europa Wsch.* | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]     | 415         | 0,19 (0,15; 0,23) | 419         | 0,35 (0,30; 0,41) | <b>0,52 (0,41; 0,68)</b> | <b>IS</b>          |
|   | inny          |                                     | 32          | 0,09 (0,04; 0,22) | 29          | 0,26 (0,13; 0,52) | <b>0,34 (0,12; 0,97)</b> | <b>IS</b>          |
|   | Europa Wsch.* | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 374         | 0,18 (0,15; 0,21) | 379         | 0,29 (0,25; 0,33) | <b>0,63 (0,50; 0,77)</b> | <b>IS</b>          |
|   | inny          |                                     | 59          | 0,14 (0,09; 0,24) | 62          | 0,23 (0,16; 0,35) | <b>0,62 (0,33; 1,17)</b> | <b>IS</b>          |
| Podgrupa: liczba rzutów w poprzednim roku                                       | < 2           | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]     | 333         | 0,15 (0,11; 0,21) | 337         | 0,31 (0,24; 0,42) | <b>0,48 (0,35; 0,66)</b> | <b>IS</b>          |
|   | ≥ 2           |                                     | 114         | 0,26 (0,17; 0,41) | 111         | 0,46 (0,31; 0,69) | <b>0,58 (0,38; 0,86)</b> | <b>IS</b>          |
|   | < 2           | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 325         | 0,15 (0,12; 0,19) | 313         | 0,23 (0,18; 0,29) | <b>0,64 (0,50; 0,84)</b> | <b>IS</b>          |
|   | ≥ 2           |                                     | 108         | 0,24 (0,17; 0,32) | 128         | 0,38 (0,30; 0,49) | <b>0,62 (0,44; 0,87)</b> | <b>IS</b>          |
| Podgrupa: ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmożeniu Gd na początku badania | brak          | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]     | 233         | 0,13 (0,08; 0,20) | 232         | 0,21 (0,14; 0,31) | <b>0,63 (0,43; 0,92)</b> | <b>IS</b>          |
|   | obecne        |                                     | 214         | 0,25 (0,18; 0,35) | 216         | 0,55 (0,42; 0,72) | <b>0,45 (0,33; 0,63)</b> | <b>IS</b>          |
|   | brak          | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 255         | 0,15 (0,12; 0,20) | 245         | 0,24 (0,19; 0,30) | <b>0,63 (0,47; 0,84)</b> | <b>IS</b>          |
|   | obecne        |                                     | 178         | 0,21 (0,16; 0,27) | 196         | 0,35 (0,28; 0,44) | <b>0,58 (0,43; 0,79)</b> | <b>IS</b>          |
| Podgrupa: EDSS na początku badania  | ≤ 3,5         | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]     | 360         | 0,17 (0,13; 0,23) | 370         | 0,37 (0,29; 0,47) | <b>0,46 (0,34; 0,62)</b> | <b>IS</b>          |
|   | > 3,5         |                                     | 87          | 0,15 (0,05; 0,41) | 78          | 0,22 (0,08; 0,60) | 0,67 (0,42; 1,09)        | <b>NS</b>          |
|   | ≤ 3,5         | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 366         | 0,15 (0,12; 0,18) | 377         | 0,24 (0,20; 0,29) | <b>0,61 (0,48; 0,78)</b> | <b>IS</b>          |
|   | > 3,5         |                                     | 67          | 0,33 (0,23; 0,49) | 64          | 0,53 (0,38; 0,75) | <b>0,63 (0,42; 0,95)</b> | <b>IS</b>          |

\* w tym Polska

#### Nowe lub nowopowiększone ogniska demielizacyjne w obrazach T2-zależnych

W obu badaniach, SUNBEAM (okres obserwacji: 56,9 tyg.) i RADIANCE B (okres obserwacji: 104 tyg.) różnica między OZA 0,92 mg a IFN beta-1a w ocenie nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej (odpowiednio: SUNBEAM: RR=0,52; RADIANCE B: RR=0,58). W badaniu SUNBEAM redukcja liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych po 56,9 tyg. terapii OZA 0,92 mg wynosiła ok. 48%, natomiast w badaniu RADIANCE B po 24 mies. leczenia wynosiła ok. 42%.

Analiza w podgrupach, w obu badaniach, wykazała istotną statystycznie przewagę OZA 0,92 mg nad INF beta-1a dla większości ocenianych podgrup (w tym dla podgrupy z regionu pochodzenia: Europa Wschodnia,

obejmującego Polskę). Jedynie w odniesieniu do podgrupy z regionu pochodzenia innego niż Europa Wschodnia (badanie SUNBEAM i RADIANCE B) oraz pacjentów z wyjściowym EDSS > 3,5 (badanie SUNBEAM) różnice między OZA 0,92 mg a INF beta-1a nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielizacyjnych w obrazach T2-zależnych, OZA vs INF beta-1a**

| Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielizacyjnych w obrazach T2: populacja |               | Badanie [okres obs.]                   | OZA 0,92 mg |                   | INF beta-1a |                    | RR (95% CI)                           | Wartość p          |
|--|---------------|--|-------------|-------------------|-------------|--------------------|---------------------------------------|--------------------|
|  |               |  | N           | średnia (95% CI)  | N           | średnia (95% CI)   |                                       |                    |
| Ogółem   |               | SUNBEAM (Comi 2019)<br>[56,9 tyg.]     | 447         | 1,47 (1,20; 1,78) | 448         | 2,84 (2,33; 3,45)  | <b>0,52</b><br><b>(0,43; 0,63)</b>    | <b>p&lt;0,0001</b> |
|  |               | RADIANCE B (Cohen 2019b)<br>[104 tyg.] | 433         | 1,84 (1,52; 2,21) | 441         | 3,18 (2,64; 3,84)  | <b>0,58</b><br><b>(0,47; 0,71)</b>    | <b>p&lt;0,0001</b> |
| Podgrupa: region pochodzenia   | Europa Wsch.* | SUNBEAM (Comi 2019)<br>[56,9 tyg.]     | 360         | 1,52 (1,32; 1,75) | 359         | 2,92 (2,55; 3,33)  | <b>0,521</b><br><b>(0,429; 0,632)</b> | <b>IS</b>          |
|  | inny          |  | 28          | 0,85 (0,43; 1,68) | 23          | 1,71 (0,85; 3,42)  | 0,498<br>(0,185; 1,344)               | NS                 |
|  | Europa Wsch.* | RADIANCE B (Cohen 2019b)<br>[104 tyg.] | 285         | 2,25 (1,91; 2,66) | 296         | 4,08 (3,49; 4,78)  | <b>0,552</b><br><b>(0,439; 0,693)</b> | <b>IS</b>          |
|  | inny          |  | 42          | 1,48 (0,95; 2,31) | 40          | 1,67 (1,07; 2,61)  | 0,885<br>(0,468; 1,674)               | NS                 |
| Podgrupa: ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd na początku badania    | brak          | SUNBEAM (Comi 2019)<br>[56,9 tyg.]     | 207         | 0,62 (0,44; 0,87) | 207         | 1,30 (0,95; 1,79)  | <b>0,476</b><br><b>(0,341; 0,665)</b> | <b>IS</b>          |
|  | obecne        |  | 181         | 3,66 (2,87; 4,66) | 175         | 5,98 (4,67; 7,66)  | <b>0,612</b><br><b>(0,486; 0,770)</b> | <b>IS</b>          |
|  | brak          | RADIANCE B (Cohen 2019b)<br>[104 tyg.] | 189         | 1,15 (0,86; 1,53) | 191         | 1,78 (1,34; 2,35)  | <b>0,648</b><br><b>(0,466; 0,902)</b> | <b>IS</b>          |
|  | obecne        |  | 138         | 4,07 (3,17; 5,23) | 145         | 8,00 (6,20; 10,32) | <b>0,510</b><br><b>(0,386; 0,672)</b> | <b>IS</b>          |
| Podgrupa: EDSS na początku badania   | ≤ 3,5         | SUNBEAM (Comi 2019)<br>[56,9 tyg.]     | 318         | 1,46 (1,18; 1,81) | 317         | 2,98 (2,41; 3,68)  | <b>0,490</b><br><b>(0,397; 0,604)</b> | <b>IS</b>          |
|  | > 3,5         |  | 70          | 1,40 (0,83; 2,35) | 65          | 2,14 (1,22; 3,77)  | 0,652<br>(0,411; 1,035)               | NS                 |
|  | ≤ 3,5         | RADIANCE B (Cohen 2019b)<br>[104 tyg.] | 278         | 1,82 (1,49; 2,22) | 292         | 2,99 (2,45; 3,64)  | <b>0,610</b><br><b>(0,485; 0,766)</b> | <b>IS</b>          |
|  | > 3,5         |  | 49          | 1,87 (1,11; 3,14) | 44          | 4,04 (2,36; 6,92)  | <b>0,462</b><br><b>(0,253; 0,844)</b> | <b>IS</b>          |

\* w tym Polska

#### Nowe ogniska demielizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd

Zarówno w badaniu SUNBEAM i RADIANCE B dla porównania OZA 0,92 mg vs INF beta-1a różnica między porównywanymi interwencjami w odniesieniu do oceny nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinem była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej (SUNBEAM: RR=0,37; RADIANCE B: RR=0,47). W badaniu SUNBEAM redukcja liczby pojawiających się nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd po 56,9 tyg. terapii wynosiła ok. 63%, natomiast w badaniu RADIANCE B po 24 mies. leczenia wynosiła ok. 53%.

W obu badaniach, w większości analizowanych podgrup również wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść OZA 0,92 mg, wyjątek stanowiły podgrupy pacjentów z innego regionu pochodzenia niż Europa Wschodnia (SUNBEAM, RADIANCE B) oraz pacjenci bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd na początku badania (RADIANCE B). Ponadto, w badaniu SUNBEAM nie przedstawiono wyników dla podgrupy z EDSS > 3,5 na początku badania.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: liczba nowych ognisk demielizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, OZA vs INF beta-1a**

| Liczba nowych ognisk demielizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd: populacja     |               | Badanie [okres obs.]                   | OZA 0,92 mg |                   | INF beta-1a |                   | RR (95% CI)                 | Wartość p          |
|---|---------------|--|-------------|-------------------|-------------|-------------------|-----------------------------|--------------------|
|   |               |  | N           | średnia (95% CI)  | N           | średnia (95% CI)  |                             |                    |
| Ogółem  |               | SUNBEAM (Comi 2019)<br>[56,9 tyg.]     | 447         | 0,16 (0,11; 0,24) | 448         | 0,43 (0,30; 0,64) | <b>0,37 (0,26; 0,54)</b>    | <b>p&lt;0,0001</b> |
|   |               | RADIANCE B (Cohen 2019b)<br>[104 tyg.] | 433         | 0,18 (0,12; 0,27) | 441         | 0,37 (0,26; 0,54) | <b>0,47 (0,31; 0,73)</b>    | <b>p=0,0006</b>    |
| Podgrupa: region pochodzenia  | Europa Wsch.* | SUNBEAM (Comi 2019)<br>[56,9 tyg.]     | 360         | 0,20 (0,15; 0,27) | 359         | 0,55 (0,43; 0,69) | <b>0,371 (0,255; 0,541)</b> | <b>IS</b>          |
|   | inny          |  | 28          | 0,05 (0,01; 0,27) | 23          | 0,15 (0,04; 0,59) | 0,370 (0,048; 2,835)        | NS                 |
|   | Europa Wsch.* | RADIANCE B (Cohen 2019b)<br>[104 tyg.] | 285         | 0,24 (0,17; 0,34) | 296         | 0,51 (0,38; 0,69) | <b>0,462 (0,294; 0,728)</b> | <b>IS</b>          |
|   | inny          |  | 42          | 0,11 (0,03; 0,35) | 40          | 0,25 (0,10; 0,65) | 0,438 (0,096; 1,996)        | NS                 |
| Podgrupa: ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd na początku badania | brak          | SUNBEAM (Comi 2019)<br>[56,9 tyg.]     | 207         | 0,05 (0,02; 0,12) | 207         | 0,13 (0,06; 0,30) | <b>0,355 (0,164; 0,767)</b> | <b>IS</b>          |
|   | obecne        |  | 181         | 0,50 (0,31; 0,81) | 175         | 1,34 (0,83; 2,16) | <b>0,373 (0,240; 0,582)</b> | <b>IS</b>          |
|   | brak          | RADIANCE B (Cohen 2019b)<br>[104 tyg.] | 189         | 0,08 (0,04; 0,18) | 191         | 0,14 (0,07; 0,29) | 0,591 (0,269; 1,297)        | NS                 |
|   | obecne        |  | 138         | 0,43 (0,26; 0,72) | 145         | 1,27 (0,79; 2,05) | <b>0,339 (0,200; 0,574)</b> | <b>IS</b>          |
| Podgrupa: EDSS na początku badania  | ≤ 3,5         | SUNBEAM (Comi 2019)<br>[56,9 tyg.]     | 318         | 0,17 (0,11; 0,26) | 317         | 0,48 (0,32; 0,71) | <b>0,348 (0,232; 0,522)</b> | <b>IS</b>          |
|   | > 3,5         |  | 70          | n/o               | 65          | n/o               | n/o                         | n/d                |
|   | ≤ 3,5         | RADIANCE B (Cohen 2019b)<br>[104 tyg.] | 278         | 0,19 (0,12; 0,29) | 292         | 0,36 (0,24; 0,54) | <b>0,520 (0,329; 0,822)</b> | <b>IS</b>          |
|   | > 3,5         |  | 49          | 0,09 (0,03; 0,33) | 44          | 0,50 (0,20; 1,25) | <b>0,183 (0,047; 0,707)</b> | <b>IS</b>          |

\* w tym Polska

**Potwierdzona progresja niesprawności (CDP)**

Wyniki odnoszące się do progresji niesprawności potwierdzonej po 3 miesiącach (CDP 3m) dla porównania OZA 0,92 mg vs INF beta-1a były rozbieżne między badaniami SUNBEAM i RADIANCE B. W badaniu SUNBEAM wykazano, iż CDP 3m stwierdzono u większego odsetka w grupie OZA 0,92 mg niż w grupie INF beta-1a, natomiast wyniki badania RADIANCE B wskazały, iż w grupie badanej odsetek ten był wyższy niż w grupie komparatora. W obu badaniach różnice między porównywanymi grupami nie były istotne statystycznie. Analiza zbiorcza badań SUNBEAM i RADIANCE B przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, iż w porównywanych grupach (OZA 0,92 mg vs INF beta-1a) podobny odsetek chorych doświadczył progresji niepełnosprawności, a różnice nie były istotne statystycznie.

W obu badaniach (SUNBEAM i RADIANCE B) wykazano, iż progresję niesprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (CDP 6m) stwierdzono u większego odsetka pacjentów otrzymujących terapię OZA 0,92 mg niż leczonych INF beta-1a, jednakże różnice nie były istotne statystycznie. Analiza zbiorcza badań SUNBEAM i RADIANCE B przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, iż w porównywanych grupach (OZA 0,92 mg vs INF beta-1a) podobny odsetek chorych doświadczył progresji niepełnosprawności, a różnice nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności: potwierdzona progresja niepełnosprawności, OZA vs INF beta-1a**

| Punkt końcowy   | Badanie [okres obs.]                         | OZA 0,92 mg |           | INF beta-1a |           | HR (95% CI)          | Wartość p |
|-----------------|--|-------------|-----------|-------------|-----------|----------------------|-----------|
|                 |  | N           | n (%)     | N           | n (%)     |                      |           |
| CDP 3m – ogółem | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]              | 447         | 13 (2,9)  | 448         | 19 (4,2)  | 0,690 (0,340; 1,402) | p=0,3055  |
|                 | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.]          | 433         | 54 (12,5) | 441         | 50 (11,3) | 1,045 (0,711; 1,537) | p=0,8224  |
|                 | Analiza zbiorcza badań SUNBEAM i RADIANCE B* | 880         | 67 (7,6)  | 889         | 69 (7,8)  | 0,95 (0,679; 1,330)  | p=0,7651  |
| CDP 6m – ogółem | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]              | 447         | 9 (2,0)   | 448         | 7 (1,6)   | 1,238 (0,460; 3,337) | p=0,6725  |
|                 | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.]          | 433         | 42 (9,7)  | 441         | 29 (6,6)  | 1,435 (0,893; 2,305) | p=0,1353  |
|                 | Analiza zbiorcza badań SUNBEAM i RADIANCE B* | 880         | 51 (5,8)  | 889         | 36 (4,0)  | 1,413 (0,922; 2,165) | p=0,1126  |

\* Obliczenia wnioskodawcy

### Zmiany związane z objętością mózgu

W badaniach SUNBEAM i RADIANCE B analizowano zmianę objętości mózgu, zmianę objętości istoty szarej mózgu oraz zmianę objętości wzgórza wyrażoną jako średnia lub mediana. W obu badaniach (SUNBEAM i RADIANCE B) wykazano mniejszą redukcję objętości mózgu, istoty szarej mózgu oraz wzgórza względem wartości początkowych w grupach stosujących OZA 0,92 mg niż w grupach otrzymujących INF beta-1a. W obu badaniach wszystkie wykazane różnice dla tych punktów końcowych były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności: parametry związane z objętością mózgu, OZA vs INF beta-1a**

| Punkt końcowy                                | Badanie [okres obs.]                | OZA 0,92 mg |               | INF beta-1a |               | Różnica (95% CI)         | Wartość p  |
|--|-------------------------------------|-------------|---------------|-------------|---------------|--------------------------|------------|
|  |                                     | N           | średnia (SD)  | N           | średnia (SD)  |                          |            |
| Zmiana objętości mózgu, %                    | SUNBEAM (Comi 2019) [≥ 56,9 tyg.]   | 447         | -0,41 (0,64)  | 448         | -0,61 (0,69)  | <b>0,19 (0,10; 0,28)</b> | p < 0,0001 |
|  | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 390         | -0,71 (0,88)  | 397         | -0,94 (0,94)  | <b>0,24 (0,13; 0,36)</b> | p < 0,0001 |
| Zmiana objętości istoty szarej kory mózgu, % | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]     | 398         | -0,16 (0,872) | 407         | -1,00 (0,969) | <b>0,84 (0,72; 0,96)</b> | p < 0,0001 |
|  | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 382         | -0,44 (0,859) | 390         | -1,11 (0,957) | <b>0,67 (0,55; 0,79)</b> | p < 0,0001 |
| Zmiana objętości wzgórza, %                  | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]     | 393         | -1,12 (1,633) | 406         | -1,72 (1,935) | <b>0,55 (0,31; 0,78)</b> | p < 0,0001 |
|  | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 385         | -1,40 (2,055) | 391         | -1,85 (1,966) | <b>0,49 (0,22; 0,75)</b> | p=0,0004   |

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności: parametry związane z objętością mózgu, OZA vs INF beta-1a**

| Punkt końcowy                     | Badanie [okres obs.]                | OZA 0,92 mg |                     | INF beta-1a |                     | Współczynnik redukcji (95% CI) | Wartość p  |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|--------------------------------|------------|
|                                   |                                     | N           | średnia (SD)        | N           | średnia (SD)        |                                |            |
| Mediana zmiany objętości mózgu, % | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]     | 338         | -0,39 (-2,8; 2,1)   | 334         | -0,57 (-3,7; 1,1)   | <b>32,5</b>                    | p < 0,0001 |
|                                   | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 271         | -0,69 (-5,65; 0,85) | 279         | -0,94 (-5,33; 1,44) | <b>26,6</b>                    | p < 0,0001 |

| Punkt końcowy  | Badanie [okres obs.]                | OZA 0,92 mg |                    | INF beta-1a |                    | Współczynnik redukcji (95% CI) | Wartość p           |
|--|-------------------------------------|-------------|--------------------|-------------|--------------------|--------------------------------|---------------------|
|  |                                     | N           | średnia (SD)       | N           | średnia (SD)       |                                |                     |
| Mediana zmiany objętości istoty szarej kory mózgu, % | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]     | 339         | -0,16 (-2,7; 3,9)  | 336         | -0,99 (6,5; 2,3)   | <b>84,0</b>                    | <b>p &lt;0,0001</b> |
|  | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 266         | -0,53 (-3,6; 2,3)  | 277         | -1,27 (-4,3; 1,8)  | <b>58,3</b>                    | <b>p &lt;0,0001</b> |
| Mediana zmiany objętości wzgórza, %                  | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]     | 331         | -0,96 (-9,6; 2,6)  | 329         | -1,56 (-15,5; 2,4) | <b>39,0</b>                    | <b>p &lt;0,0001</b> |
|  | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 265         | -1,28 (-13,2; 1,8) | 276         | -1,88 (-14,8; 2,6) | <b>31,9</b>                    | <b>p &lt;0,0001</b> |

### Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych

Ocena odsetka chorych bez ognisk demielinizacyjnych w badaniach SUNBEAM (56,9 tyg. okres obserwacji) i RADIANCE B (104 tyg. obserwacji) nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupą OZA 0,92 mg a grupą INF beta-1a w przypadku nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.

W obu badaniach wykazano, iż w grupie OZA 0,92 mg brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd stwierdzono u większego odsetka pacjentów niż w grupie komparatora. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności: odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych, OZA vs INF beta-1a**

| Punkt końcowy   | Badanie [okres obs.]                | OZA 0,92 mg |                      | INF beta-1a |                      | Różnica (95% CI)           | Wartość p       |
|---|-------------------------------------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|----------------------------|-----------------|
|   |                                     | N           | % (95% CI)           | N           | % (95% CI)           |                            |                 |
| Brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]     | 447         | 27,96 (23,80; 32,12) | 448         | 23,44 (19,51; 27,36) | 4,53 (-1,19; 10,24)        | p=0,1180        |
|   | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 433         | 23,8 (19,8; 27,8)    | 441         | 18,4 (14,8; 22,0)    | 5,4 (0,0; 10,8)*           | p=0,0466        |
| Brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd                         | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]     | 447         | 74,05 (69,99; 78,11) | 448         | 63,17 (58,70; 67,64) | <b>10,88 (4,84; 16,92)</b> | <b>p=0,0006</b> |
|   | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 433         | 65,6 (61,1; 70,1)    | 441         | 56,2 (51,6; 60,9)    | <b>9,4 (2,9; 15,8)*</b>    | <b>p=0,0047</b> |

### Zmiana wyniku w punktacji MSFC

W obu badaniach (SUNBEAM i RADIANCE B) ocena zmian w kwestionariuszu MSFC nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (OZA 0,92 mg vs INF beta-1a).

Również ocena zmian w kwestionariuszu MSFC uwzględniająca ocenę ostrości wzroku w niskim kontraście (ang. low-contrast visual acuity, LCLA) w żadnym z włączonych badań (SUNBEAM i RADIANCE B) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy OZA 0,92 mg a INF beta-1a.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności: zmiana wyniku w punktacji MSFC, OZA vs INF beta-1a**

| Punkt końcowy | Badanie [okres obs.]            | OZA 0,92 mg |                     | INF beta-1a |                     | Różnica (95% CI)      | Wartość p |
|---------------|---------------------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|-----------------------|-----------|
|               |                                 | N           | średnia zmiany (SD) | N           | średnia zmiany (SD) |                       |           |
|               | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.] | 447         | 0,006 (0,382)       | 448         | -0,024 (0,366)      | 0,040 (-0,009; 0,090) | p=0,1091  |

| Punkt końcowy   | Badanie [okres obs.]                | OZA 0,92 mg |                     | INF beta-1a |                     | Różnica (95% CI)         | Wartość p |
|---|-------------------------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|--------------------------|-----------|
|   |                                     | N           | średnia zmiany (SD) | N           | średnia zmiany (SD) |                          |           |
| Zmiana wyniku w punktacji MSFC                                | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 432         | -0,006 (0,779)      | 441         | -0,067 (0,745)      | 0,060<br>(-0,029; 0,148) | p=0,1874  |
| Zmiana wyniku w punktacji MSFC z pomiarem LCLA funkcji wzroku | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]     | 447         | 0,003 (0,328)       | 447         | -0,022 (0,334)      | 0,034<br>(-0,010; 0,077) | p=0,1290  |
|   | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 428         | -0,010 (0,622)      | 437         | -0,052 (0,601)      | 0,043<br>(-0,030; 0,116) | p=0,2480  |

#### Ocena funkcji poznawczych: zmiana punktacji w skali SDMT

W badaniu SUNBEAM, w 56,9 tyg. okresie obserwacji, wykazano istotną statystycznie różnicę między grupą OZA 0,92 mg a grupą INF beta-1a na korzyść grupy badanej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności: zmiana punktacji w skali SDMT Z, OZA vs INF beta-1a**

| Punkt końcowy                  | Badanie [okres obs.]            | OZA 0,92 mg |                               | INF beta-1a |                               | Różnica (95% CI)                      | Wartość p       |
|--------------------------------|---------------------------------|-------------|-------------------------------|-------------|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
|                                |                                 | N           | średnia zmiany punktacji (SD) | N           | średnia zmiany punktacji (SD) |                                       |                 |
| Zmiana punktacji w skali SDMT* | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.] | 447         | 0,073 (0,653)                 | 448         | -0,029 (0,508)                | <b>0,111</b><br><b>(0,039; 0,182)</b> | <b>p=0,0024</b> |

\* W badaniu SUNBEAM dla wyników zmiany punktacji w skali SDMT zastosowano standaryzację Z (ang. z-score)

#### Jakość życia

W badaniach SUNBEAM i RADIANCE B jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza MSQOL-54 (ang. Multiple Sclerosis Quality of Life-54), w której wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia chorych i skuteczniejsze leczenie.

W badaniu SUNBEAM stwierdzono większą poprawę oceny zdrowia fizycznego w grupie OZA 0,92 mg niż w grupie komparatora, a wykazane różnice były istotne statystycznie. Natomiast w badaniu RADIANCE B wykazano, iż w grupie OZA 0,92 mg nastąpiła poprawa w punktacji MSQOL-54 odnośnie zdrowia fizycznego, a w grupie kontrolnej: pogorszenie, jednakże różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

W odniesieniu do oceny zdrowia psychicznego ocena zmian w kwestionariuszu MSQOL-54 w żadnym badaniu (SUNBEAM i RADIANCE B) nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupą badaną (OZA 0,92 mg) a grupą kontrolną (INF beta-1a).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności: jakość życia, OZA vs INF beta-1a**

| Punkt końcowy  | Badanie [okres obs.]                | OZA 0,92 mg |                     | INF beta-1a |                     | Różnica (95% CI)                      | Wartość p       |
|--|-------------------------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|---------------------------------------|-----------------|
|  |                                     | N           | średnia zmiany (SD) | N           | średnia zmiany (SD) |                                       |                 |
| Zmiana w kwestionariuszu MSQOL-54 – złożony wynik oceny zdrowia fizycznego   | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]     | 443         | 1,925 (11,870)      | 445         | 0,046 (12,578)      | <b>1,642</b><br><b>(0,104; 3,180)</b> | <b>p=0,0364</b> |
|  | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 433         | 0,209 (12,321)      | 441         | -1,526 (12,319)     | 1,345<br>(-0,252; 2,943)              | p=0,0988        |
| Zmiana w kwestionariuszu MSQOL-54 – złożony wynik oceny zdrowia psychicznego | SUNBEAM (Comi 2019) [56,9 tyg.]     | 446         | 0,260 (15,800)      | 448         | -0,123 (15,240)     | 0,356<br>(-1,523; 2,234)              | p=0,7104        |
|  | RADIANCE B (Cohen 2019b) [104 tyg.] | 433         | -1,517 (15,544)     | 441         | -1,831 (16,422)     | 0,380<br>(-1,553; 2,313)              | p=0,6997        |



**OZA vs FD – porównanie pośrednie MAIC**

Skuteczność ozanimodu względem fumaranu dimetylu została oceniona na podstawie porównania MAIC obejmującego badania: SUNBEAM, RADIANCE B, CONFIRM oraz DEFINE.

Dokładny opis przeprowadzonej analizy MAIC dla porównania OZA vs FD znajduje się w rozdz. 3.13. AKL wnioskodawcy.

**Rzuty choroby i ARR**

Na podstawie oszacowań przeprowadzonych w ramach analizy MAIC, [REDACTED], w grupie OZA 0,92 mg stwierdzono mniejszy roczny wskaźnik rzutów choroby niż w grupie FD, a różnica była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności: ARR, OZA vs FD [analiza MAIC]**

| Punkt końcowy | Publikacja | Okres obs.  | OZA 0,92 mg   |            |            | FD            |            |            | RR (95% CI)              | Istotność statystyczna |
|---------------|------------|-------------|---------------|------------|------------|---------------|------------|------------|--------------------------|------------------------|
|               |            |             | pacjento-lata | n          | n/N        | pacjento-lata | n          | n/N        |                          |                        |
| ARR – ogółem  | BMS 2020   | [REDACTED]  | [REDACTED]    | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]               |                        |
|               | Cohan 2021 | ≥56,9 tyg.* | 1 136         | 195        | 0,17       | 1 181         | 252        | 0,21       | <b>0,80 (0,67; 0,97)</b> | <b>tak</b>             |

\* Okresy obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy MAIC: SUNBEAM: 56,9 tyg.; RADIANCE B: 104 tyg.; CONFIRM: 96 tyg.; DEFINE: 96 tyg.

^ Okresy obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy MAIC: APEX: 24 tyg.; SUNBEAM: 56,9 tyg.; RADIANCE B: 104 tyg.; CONFIRM: 96 tyg.; DEFINE: 96 tyg.

Również różnica między OZA 0,92 mg a FD w ocenie częstości rzutów choroby w trakcie trwania leczenia, [REDACTED], była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności: częstość rzutów w trakcie trwania terapii, OZA vs FD [analiza MAIC]**

| Punkt końcowy | Publikacja | Okres obs.  | OZA 0,92 mg |            | FD         |            | OR (95% CI)              | Istotność statystyczna |
|---------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|--------------------------|------------------------|
|               |            |             | N           | n (%)      | N          | n (%)      |                          |                        |
| Liczba rzutów | BMS 2020   | [REDACTED]  | [REDACTED]  | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]               | [REDACTED]             |
|               | Cohan 2021 | ≥56,9 tyg.* | 743         | 151 (20,3) | 769        | 215 (28,0) | <b>0,66 (0,52; 0,83)</b> | <b>tak</b>             |

\* Okresy obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy MAIC: SUNBEAM: 56,9 tyg.; RADIANCE B: 104 tyg.; CONFIRM: 96 tyg.; DEFINE: 96 tyg.

\* Okresy obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy MAIC: APEX: 24 tyg.; SUNBEAM: 56,9 tyg.; RADIANCE B: 104 tyg.; CONFIRM: 96 tyg.; DEFINE: 96 tyg.

**Progresja choroby**

Oszacowania dla porównania OZA 0,92 mg vs FD, przedstawione w analizie MAIC w postaci hazardu względnego, wykazały, iż stosowanie OZA 0,92 mg, w 56,9 tyg. okresie obserwacji wiązało się z istotnie statystycznie zmniejszonym ryzykiem progresji niesprawności potwierdzonej po 3 miesiącach.

Częstość występowania CDP 6m, [REDACTED] u pacjentów stosujących przyjmujących OZA 0,92 mg [REDACTED] CDP 6m u pacjentów stosujących FD.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności: progresja choroby, OZA vs FD [analiza MAIC]**

| Punkt końcowy | Publikacja | Okres obs.  | OZA 0,92 mg |          | FD  |            | HR/OR (95% CI)       | Istotność statystyczna |
|---------------|------------|-------------|-------------|----------|-----|------------|----------------------|------------------------|
|               |            |             | N           | n (%)    | N   | n (%)      |                      |                        |
| CDP 3m        | Cohan 2021 | ≥56,9 tyg.* | 880         | 74 (8,4) | 768 | 104 (13,5) | HR=0,67 (0,53; 0,86) | tak                    |
|               | BMS 2020   |             |             |          |     |            |                      |                        |
| CDP 6m        | BMS 2020   |             |             |          |     |            |                      |                        |

\* Okresy obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy MAIC: SUNBEAM: 56,9 tyg.; RADIANCE B: 104 tyg.; CONFIRM: 96 tyg.; DEFINE: 96 tyg.

^ Wyniki dla OZA zaczerpnięto wyłącznie z badania RADIANCE B (OZA 0,92 mg) Okresy obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy MAIC: RADIANCE B: 104 tyg.; CONFIRM: 96 tyg.; DEFINE: 96 tyg.

W publikacji Cohan 2021 przedstawiono dodatkowe obliczenia dotyczące CDM 3m i CDP 6m w postaci ryzyka względnego. Stwierdzono, iż terapia OZA 0,92 mg, w porównaniu do terapii FD, wiązała się mniejszym ryzykiem CDP 3m i CDP 6m, jednakże różnice nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności: progresja choroby, OZA vs FD [analiza MAIC]**

| Punkt końcowy   | Publikacja | Okres obs.  | OZA 0,92 mg   |    |      | FD            |     |      | RR (95% CI)       | Istotność statystyczna |
|-----------------|------------|-------------|---------------|----|------|---------------|-----|------|-------------------|------------------------|
|                 |            |             | pacjento-lata | n  | n/N  | pacjento-lata | n   | n/N  |                   |                        |
| CDP 3m – ogółem | Cohan 2021 | ≥56,9 tyg.^ | 1 072         | 65 | 0,06 | 1 454         | 112 | 0,08 | 0,79 (0,58; 1,07) | nie                    |
| CDP 6m – ogółem |            |             | 1 083         | 50 | 0,05 | 1 536         | 80  | 0,05 | 0,89 (0,62; 1,26) | nie                    |

\* wartość podana w pacjentolatach

^ Okresy obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy MAIC: SUNBEAM: 56,9 tyg.; RADIANCE B: 104 tyg.; CONFIRM: 96 tyg.; DEFINE: 96 tyg.

### **OZA vs TER – porównanie pośrednie MAIC**

Skuteczność ozanimodu względem teryflunomidu została oceniona na podstawie porównań pośrednich MAIC wykorzystujących wyniki badań: SUNBEAM, RADIANCE B, ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II, OPTIMUM, TEMSO, TENERE oraz TOWER.

W ramach analizy MAIC, na podstawie 2 badań dotyczących OZA 0,92 mg (SUNBEAM i RADIANCE B) i 1 badania dotyczącego TER (TENERE) zawierających wspólny komparator IFN beta-1a, przeprowadzono zakotwiczone porównania teryflunomidu z ozanimodem: analizę MAIC 2A.

„W oparciu o wyjściową charakterystykę chorych, zaobserwowano różnice w odniesieniu do liczby chorych otrzymujących wcześniej DMT. Obecność wcześniejszej terapii DMT jest uważane za potencjalnie istotny modyfikator efektu leczenia, na podstawie danych klinicznych. Aby zmaksymalizować wykorzystanie wszystkich dostępnych danych i dostarczyć danych dotyczących progresji choroby autorzy przeprowadzili niezakotwiczone badanie (MAIC 2B) w celu uzyskania względnych efektów leczenia między teryflunomidem i ozanimodem i porównane z wynikami z MAIC 2A. Porównanie niezakotwiczone zostało przygotowane przez autorów na podstawie badań: SUNBEAM, RADIANCE A, TOWER, TEMSO, ASCLEPIOS I i II, OPTIMUM. W analizie MAIC 2B uwzględniono również wyniki z badania O'Connor 2006, które zostało wyłączone z analiz podstawowych ze względu na klasyfikację chorych do MS na podstawie kryteriów Posera, które nie są już używane i mogą obejmować inną populację chorych ze stwardnieniem rozsianym, co może prowadzić do tendencji wyników.”

Dokładny opis przeprowadzonej analizy MAIC dla porównania OZA vs TER znajduje się w rozdz. 3.14. AKL wnioskodawcy.

### **Rzuty choroby**

Na podstawie oszacowań przeprowadzonych w ramach analizy MAIC, [redacted], w grupie OZA 0,92 mg stwierdzono [redacted] roczny wskaźnik rzutów choroby niż w grupie TER, [redacted].

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności: ARR, OZA vs TER [analiza MAIC]

| Punkt końcowy | Publikacja (rodzaj porównania) | Okres obs. | OZA 0,92 mg   |   |     | TER           |   |     | RR (95% CI) | Istotność statystyczna |
|---------------|--------------------------------|------------|---------------|---|-----|---------------|---|-----|-------------|------------------------|
|               |                                |            | pacjento-lata | n | n/N | pacjento-lata | n | n/N |             |                        |
| ARR – ogółem  | MAIC 2B (Cohan 2020b)          |            |               |   |     |               |   |     |             |                        |
|               | MAIC 2B (BMS 2020)^            |            |               |   |     |               |   |     |             |                        |
|               | MAIC 2A (BMS 2020)             |            |               |   |     |               |   |     |             |                        |

\* Okresy obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy MAIC: SUNBEAM: 56,9 tyg.; RADIANCE: 104 tyg.; ASCLEPIOS I: 130 tyg.; ASCLEPIOS II: 130 tyg.; TOWER: 48 tyg. OPTIMUM: 108 tyg.; TEMSO: 108 tyg.; TENERE: 48 tyg.

^ wyniki z uwzględnieniem badania O'Connor 2006, którego okres obserwacji wynosił 36 tyg.;

Częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia w przypadku analizy niezakotwiczonej, w grupie OZA 0,92 mg była niższa niż w grupie TER. Natomiast w przypadku analizy zakotwiczonej, różnice między grupami

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności: częstość rzutów w trakcie trwania terapii, OZA vs TER [analiza MAIC]

| Punkt końcowy            | Rodzaj analizy (publikacja) | Okres obs. | OZA 0,92 mg |       | TER |       | OR (95% CI) | Istotność statystyczna |
|--------------------------|-----------------------------|------------|-------------|-------|-----|-------|-------------|------------------------|
|                          |                             |            | N           | n (%) | N   | n (%) |             |                        |
| Częstość rzutów - ogółem | MAIC 2B (Cohan 2020b)       |            |             |       |     |       |             |                        |
|                          | MAIC 2B (BMS 2020)^         |            |             |       |     |       |             |                        |
|                          | MAIC 2A (BMS 2020)          |            |             |       |     |       |             |                        |

\* Okresy obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy MAIC: SUNBEAM: 56,9 tyg.; RADIANCE: 104 tyg.; ASCLEPIOS I: 130 tyg.; ASCLEPIOS II: 130 tyg.; TOWER: 48 tyg. OPTIMUM: 108 tyg.; TEMSO: 108 tyg.; TENERE: 48 tyg.

^ wyniki z uwzględnieniem badania O'Connor 2006, którego okres obserwacji wynosił 36 tyg.;

#### Potwierdzona progresja choroby

Oszacowania dla porównania OZA 0,92 mg vs TER, przedstawione w analizie MAIC w postaci hazardu względnego, wykazały, iż stosowanie OZA 0,92 mg, przy ryzykiem CDP 3m. Natomiast oszacowania przedstawione w postaci ilorazu szans oraz oszacowania

Częstość występowania CDP 6m, u pacjentów stosujących przyjmujących OZA 0,92 mg od częstości występowania CDP 6m u pacjentów stosujących TER.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności: progresja choroby, OZA vs TER [analiza MAIC]

| Punkt końcowy   | Rodzaj analizy (publikacja) | Okres obs. | OZA 0,92 mg |       | TER |       | HR/OR (95% CI) | Istotność statystyczna |
|-----------------|-----------------------------|------------|-------------|-------|-----|-------|----------------|------------------------|
|                 |                             |            | N           | n (%) | N   | n (%) |                |                        |
| CDP 3m - ogółem | MAIC 2B (Cohan 2020b)       |            |             |       |     |       |                |                        |
|                 | MAIC 2B (BMS 2020)          |            |             |       |     |       |                |                        |
|                 |                             |            |             |       |     |       |                |                        |

| Punkt końcowy   | Rodzaj analizy (publikacja) | Okres obs. | OZA 0,92 mg |       | TER |       | HR/OR (95% CI) | Istotność statystyczna |
|-----------------|-----------------------------|------------|-------------|-------|-----|-------|----------------|------------------------|
|                 |                             |            | N           | n (%) | N   | n (%) |                |                        |
| CDP 6m - ogółem | MAIC 2B (Cohan 2020b)       |            |             |       |     |       |                |                        |
|                 | MAIC 2B (BMS 2020)          |            |             |       |     |       |                |                        |

\* Okresy obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy MAIC: SUNBEAM: 56,9 tyg.; RADIANCE: 104 tyg.; ASCLEPIOS I: 130 tyg.; ASCLEPIOS II: 130 tyg.; TOWER: 48 tyg. OPTIMUM: 108 tyg.; TEMSO: 108 tyg.; TENERE: 48 tyg.

\*\* Okresy obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy MAIC: RADIANCE: 104 tyg.; ASCLEPIOS I: 130 tyg.; ASCLEPIOS II: 130 tyg.; OPTIMUM: 108 tyg.; TEMSO: 108 tyg.

^ efektywna wielkość próby (ang. effective sample size, ESS)

W abstrakcie konferencyjnym Cohan 2020b przedstawiono dodatkowe obliczenia dotyczące CDM 3m i CDP 6m w postaci ryzyka względnego. Stwierdzono, iż terapia OZA 0,92 mg, w porównaniu do terapii TER, wiązała się mniejszym ryzykiem CDP 3m i CDP 6m, jednakże różnice nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Wyniki analizy skuteczności: progresja choroby, OZA vs TER [analiza MAIC]**

| Punkt końcowy   | Rodzaj analizy (publikacja) | Okres obs. | OZA 0,92 mg   |    |      | TER           |     |      | RR (95% CI)       | Istotność statystyczna |
|-----------------|-----------------------------|------------|---------------|----|------|---------------|-----|------|-------------------|------------------------|
|                 |                             |            | pacjento-lata | n  | n/N  | pacjento-lata | n   | n/N  |                   |                        |
| CDP 3m – ogółem | MAIC 2B (Cohan 2020b)       | ≥48 tyg.*  | 1 031         | 64 | 0,06 | 4 452         | 344 | 0,08 | 0,80 (0,61; 1,05) | nie                    |
| CDP 6m – ogółem |                             | ≥48 tyg.*  | 1 034         | 49 | 0,05 | 4 452         | 263 | 0,06 | 0,80 (0,59; 1,08) | nie                    |

\* Okresy obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy MAIC: SUNBEAM: 56,9 tyg.; RADIANCE: 104 tyg.; ASCLEPIOS I: 130 tyg.; ASCLEPIOS II: 130 tyg.; TOWER: 48 tyg. OPTIMUM: 108 tyg.; TEMSO: 108 tyg.; TENERE: 48 tyg.

### **Dodatkowa ocena skuteczności: faza przedłużona (badanie RADIANCE A)**

Analizę skuteczności OZA 0,92 mg przeprowadzono na podstawie 2-letniej fazy przedłużonej badania RADIANCE A. W poniższej tabeli uwzględniono populację pacjentów przyjmujących OZA 0,92 mg w 24 tyg. fazie kontrolowanej PLC.

W najdłuższym okresie obserwacji (96 tyg.), u pacjentów leczonych OZA 0,92 mg, roczny wskaźnik rzutów wyniósł 0,18, natomiast w obrazie MRI średnia liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd wynosiła 0,2, a średnia liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych wynosiła 1,9 podczas pierwszego roku badania oraz 0,7 podczas kolejnego roku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Wyniki analizy skuteczności, faza przedłużona, OZA [badanie RADIANCE A (Cohen 2019a)]**

| Punkt końcowy   | Okres obserwacji | OZA 0,92 mg |            |
|---|------------------|-------------|------------|
|   |                  | N           | wynik      |
| ARR, n (95% CI)   | 96 tyg.          | 81          | 0,18 (b/d) |
| Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, średnia (SD)                         | 48 tyg.          | 79          | 0,2 (b/d)  |
|   | 96 tyg.          | 74          | 0,2 (b/d)  |
| Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, średnia (SD) | 0-48 tyg.        | 79          | 1,9 (b/d)  |
|   | 48-96 tyg.       | 74          | 0,7 (b/d)  |

### **Długookresowa ocena skuteczności ozanimodu: badanie DAYBREAK**

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danych punktów końcowych i dla najdłuższej ekspozycji na lek. Pozostałe wyniki (dla krótszych okresów obserwacji i dla krótszych ekspozycji na lek) znajdują się w rozdz. 3.18. AKL wnioskodawcy.

Roczny wskaźnik rzutów podczas badania DAYBREAK (data odcięcia: 20.12.2019 r.) wyniósł 0,112, natomiast CDP 3m i CDP 6m stwierdzono u odpowiednio 10,8% i 8,6% pacjentów. Po 36 mies. obserwacji u 75% pacjentów ogółem nie doszło do rzutów choroby. Pacjenci włączeni do badania DAYBREAK, którzy we wcześniejszych badaniach stosowali OZA 0,92 mg, po 36 mies. obserwacji, mieli średnio 1,8 nowych

lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych oraz 0,3 nowych ognisk demielinizacyjnie widocznych po wzmocnieniu Gd.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Wyniki długookresowej analizy skuteczności, OZA [badanie DAYBREAK (Selmaj 2020)]**

| Punkt końcowy   | Okres obserwacji              | Populacja  | OZA 0,92 mg |                         |
|---|-------------------------------|--|-------------|-------------------------|
|   |                               |  | N           | wynik                   |
| ARR, n (95% CI)   | data odcięcia:<br>20.12.2019* | ogółem włączeni do badania DAYBREAK  | 2 494       | 0,112 (0,093;<br>0,135) |
|   |                               | chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK  | 844         | 0,108 (b/d)             |
|   | data odcięcia:<br>30.06.2018^ | chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK  | 838         | 0,119 (b/d)             |
|   | data odcięcia:<br>20.12.2019* | chorzy przyjmujący IFN-beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK  | 740         | 0,114 (b/d)             |
|   |                               | chorzy przyjmujący PLC w badaniu fazy II (24 tyg.), a następnie OZA 0,92 mg w badaniu fazy II – etap przedłużony, włączeni do badania DAYBREAK | 35          | 0,042 (b/d)             |
|   |                               | chorzy przyjmujący PLC w badaniu fazy II (24 tyg.), a następnie OZA 0,46 mg w badaniu fazy II – etap przedłużony, włączeni do badania DAYBREAK | 37          | 0,101 (b/d)             |
| Odsetek chorych bez rzutów choroby, n (%)   | 36 mies.                      | ogółem włączeni do badania DAYBREAK  | 2 494       | 2 211 (75)              |
| CDP 3m, n (%)   | data odcięcia:<br>20.12.2019* | ogółem włączeni do badania DAYBREAK  | 2 494       | 270 (10,8)              |
| CDP 6m, n (%)   |                               | 2 494  | 214 (8,6)   |                         |
| Nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych, średnia (95% CI) | 36 mies.                      | chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK  | 498         | 1,8 (b/d)               |
|   |                               | chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK  | 491         | 1,6 (b/d)               |
|   |                               | chorzy przyjmujący IFN-beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK  | 463         | 1,8 (b/d)               |
| Nowe ogniska demielinizacyjnie widoczne po wzmocnieniu Gd, średnia (95% CI)                 |                               | chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK  | 505         | 0,3 (b/d)               |
|   |                               | chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK  | 495         | 0,2 (b/d)               |
|   |                               | chorzy przyjmujący IFN-beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK  | 469         | 0,3 (b/d)               |

\* średni (zakres) czas ekspozycji na lek wynosił 35,4 (0,03; 50,2) miesięcy

^ średni (SD) czas ekspozycji na lek wynosił 19,0 (0,03; 32,5) miesięcy

W AKL wnioskodawcy przedstawiono ponadto wyniki analizy śródkresowej badania DAYBREAK dotyczące zmiany punktacji w skali SDMT (analizowano wpływ OZA na szybkość procedowania informacji u chorych z RRMS). Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 3.18.5. AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### **OZA vs IFN beta-1a – porównanie bezpośrednie**

###### Zgony

W badaniach SUNBEAM i RADIANCE B nie zareportowano wystąpienia żadnego zgonu podczas okresów obserwacji (wynoszących odpowiednio 56,9 tyg. i 104 tyg.).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa: OZA vs INF beta-1a [SUNBEAM: Comi 2019; RADIANCE B: Cohen 2019b]**

| Punkt końcowy | Badanie [okres obs.]  | OZA 0,92 mg |         | INF beta-1a |         | OR (95% CI) | RD (95% CI)            | Istotność statystyczna |
|---------------|-----------------------|-------------|---------|-------------|---------|-------------|------------------------|------------------------|
|               |                       | N           | n (%)   | N           | n (%)   |             |                        |                        |
| Zgon          | SUNBEAM [56,9 tyg.]   | 448         | 0 (0,0) | 445         | 0 (0,0) | n/o         | 0,00 (-0,0044; 0,0044) | nie                    |
|               | RADIANCE B [104 tyg.] | 434         | 0 (0,0) | 440         | 0 (0,0) | n/o         | 0,00 (-0,0045; 0,0045) | nie                    |

#### Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs)

W obu badaniach (SUNBEAM, RADIANCE B) wydarzenia niepożądane istotnie statystycznie rzadziej występowały u pacjentów stosujących terapię OZA 0,92 mg niż przyjmujących INF beta-1a (odpowiednio: SUNBEAM: OR=0,48, RD=-0,16, NNT=6; RADIANCE B: OR=0,61, RD=-0,08, NNT=13). Również AEs o ciężkim (ang. severe adverse events) nasileniu raportowano rzadziej w grupie OZA 0,92 mg niż z grupie INF beta-1a, jednakże różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Najczęściej występującymi AEs (u > 10% pacjentów w którejkolwiek grupie) były zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (RADIANCE B: OZA 0,92 mg: 16% vs INF beta-1a: 11%, różnica istotna statystycznie, NNH=20), ból głowy (RADIANCE B: OZA 0,92 mg: 10% vs INF beta-1a: 12%, różnica nieistotna statystycznie) oraz objawy grypopochodne (SUNBEAM: OZA 0,92 mg: 4% vs INF beta-1a: 51%, różnica istotna statystycznie, NNT=2; RADIANCE B: OZA 0,92 mg: 6% vs INF beta-1a: 49%, różnica istotna statystycznie, NNT=2). Ponadto, w grupie OZA 0,92 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie INF beta-1a raportowano wirusowe zakażenie dróg oddechowych (SUNBEAM: OZA 0,92 mg: 3% vs INF beta-1a: 1%, NNH=33), nadciśnienie ortostatyczne (SUNBEAM: OZA 0,92 mg: 2% vs INF beta-1a: 0,2%, NNH=50), podwyższone stężenie GGT (SUNBEAM: OZA 0,92 mg: 3% vs INF beta-1a: 0,4%, NNH=33; RADIANCE B: OZA 0,92 mg: 6% vs INF beta-1a: 2%, NNH=25) oraz zwiększenie masy ciała (RADIANCE B: OZA 0,92 mg: 1% vs INF beta-1a: 0%, NNH=100).

W obu badaniach z powodu występujących AEs terapię przerwało około 3% pacjentów leczonych OZA 0,92 mg i 4% pacjentów otrzymujących INF beta-1a, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W obu badaniach, ogółem ciężkie AEs (ang. serious adverse events) stwierdzono u podobnych odsetków pacjentów w porównywanych grupach (SUNBEAM: OZA 0,92 mg: 3% vs INF beta-1a: 3%; RADIANCE B: OZA 0,92 mg: 6% vs INF beta-1a: 6%), wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Poszczególne ciężkie AEs występowały, w obu badaniach, w porównywanych grupach występowały u pojedynczych pacjentów. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.11.2. AKL wnioskodawcy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 38. Wyniki analizy bezpieczeństwa: OZA vs INF beta-1a [SUNBEAM: Comi 2019; RADIANCE B: Cohen 2019b]**

| Punkt końcowy                       | Badanie [okres obs.]                   | OZA 0,92 mg           |            | INF beta-1a |            | OR (95% CI)       | RD (95% CI)          | NNT/NNH (95% CI)      | IS                  |            |
|-------------------------------------|--|-----------------------|------------|-------------|------------|-------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|------------|
|                                     |  | N                     | n (%)      | N           | n (%)      |                   |                      |                       |                     |            |
| AEs – ogółem                        | SUNBEAM [56,9 tyg.]                    | 448                   | 268 (59,8) | 445         | 336 (75,5) | 0,48 (0,36; 0,64) | -0,16 (-0,22; -0,10) | <b>6 (5; 10)</b>      | <b>tak</b>          |            |
|                                     | RADIANCE B [104 tyg.]                  | 434                   | 324 (74,7) | 440         | 365 (83,0) | 0,61 (0,44; 0,84) | -0,08 (-0,14; -0,03) | <b>13 (7; 33)</b>     | <b>tak</b>          |            |
| AEs o ciężkim nasileniu - ogółem    | SUNBEAM [56,9 tyg.]                    | 448                   | 7 (1,6)    | 445         | 10 (2,2)   | 0,69 (0,26; 1,83) | -0,01 (-0,02; 0,01)  | n/d                   | nie                 |            |
|                                     | RADIANCE B [104 tyg.]                  | 434                   | 15 (3,5)   | 440         | 19 (4,3)   | 0,79 (0,40; 1,58) | -0,01 (-0,03; 0,02)  | n/d                   | nie                 |            |
| AEs u > 10% pacjentów lub różnice w | zapalenie błony śluzowej nosa i gardła | RADIANCE B [104 tyg.] | 434        | 68 (15,7)   | 440        | 48 (10,9)         | 1,52 (1,02; 2,25)    | 0,05 (0,0027; 0,0925) | <b>20 (11; 333)</b> | <b>tak</b> |
|                                     | wirusowe zakażenie dróg oddechowych    | SUNBEAM [56,9 tyg.]   | 448        | 15 (3,3)    | 445        | 3 (0,7)           | 5,10 (1,47; 17,75)   | 0,03 (0,01; 0,05)     | <b>33 (20; 100)</b> | <b>tak</b> |

| Punkt końcowy                                  |                                   | Badanie [okres obs.]  | OZA 0,92 mg |           | INF beta-1a |                    | OR (95% CI)            | RD (95% CI)            | NNT/NNH (95% CI) | IS  |
|--|-----------------------------------|-----------------------|-------------|-----------|-------------|--------------------|------------------------|------------------------|------------------|-----|
|  |                                   |                       | N           | n (%)     | N           | n (%)              |                        |                        |                  |     |
| częstości AEs IS                               | mięśniak gładkokomórkowy macicy   | RADIANCE B [104 tyg.] | 434         | 0 (0,0)   | 440         | 5 (1,1)            | 0,14 (0,02; 0,79)      | -0,01 (-0,02; -0,0005) | 100 (50; 2 000)  | tak |
|  | niedokrwistość                    |                       |             | 2 (0,5)   |             | 10 (2,3)           | 0,20 (0,04; 0,91)      | -0,02 (-0,03; -0,0028) | 50 (33; 357)     | tak |
|  | ból głowy                         |                       |             | 44 (10,1) |             | 53 (12,0)          | 0,82 (0,54; 1,26)      | -0,02 (-0,06; 0,02)    | n/d              | nie |
|  | zapalenie spojówek                |                       |             | 2 (0,5)   |             | 9 (2,0)            | 0,22 (0,05; 1,03)      | -0,02 (-0,03; -0,0012) | 50 (33; 833)     | tak |
|  | nadciśnienie ortostatyczne        | SUNBEAM [56,9 tyg.]   | 448         | 8 (1,8)   | 445         | 1 (0,2)            | 8,07 (1,01; 64,81)     | 0,02 (0,0026; 0,03)    | 50 (33; 333)     | tak |
|  | ból jamy ustnej i gardła          | RADIANCE B [104 tyg.] | 434         | 2 (0,5)   | 440         | 12 (2,7)           | 0,17 (0,04; 0,74)      | -0,02 (-0,04; -0,01)   | 50 (25; 100)     | tak |
|  | infekcja grzybicza sromu i pochwy |                       |             | 0 (0,0)   |             | 5 (1,1)            | 0,14 (0,02; 0,79)      | -0,01 (-0,02; -0,0005) | 100 (50; 2 000)  | tak |
|  | objawy grypopodobne               | SUNBEAM [56,9 tyg.]   | 448         | 17 (3,8)  | 445         | 227 (51,0)         | 0,04 (0,02; 0,06)      | -0,47 (-0,52; -0,42)   | 2 (2; 2)         | tak |
|  |                                   | RADIANCE B [104 tyg.] | 434         | 27 (6,2)  | 440         | 215 (48,9)         | 0,07 (0,05; 0,11)      | -0,43 (-0,48; -0,37)   | 2 (2; 3)         | tak |
|  | gorączka                          | SUNBEAM [56,9 tyg.]   | 448         | 5 (1,1)   | 445         | 28 (6,3)           | 0,17 (0,06; 0,44)      | -0,05 (-0,08; -0,03)   | 20 (13; 33)      | tak |
|  |                                   | RADIANCE B [104 tyg.] | 434         | 11 (2,5)  | 440         | 28 (6,4)           | 0,38 (0,19; 0,78)      | -0,04 (-0,07; -0,01)   | 25 (14; 100)     | tak |
|  | rumień w miejscu wstrzyknięcia    | RADIANCE B [104 tyg.] | 434         | 0 (0,0)   | 440         | 7 (1,6)            | 0,14 (0,03; 0,60)      | -0,02 (-0,03; -0,0034) | 50 (33; 294)     | tak |
|  | podwyższone stężenie GGT          | SUNBEAM [56,9 tyg.]   | 448         | 15 (3,3)  | 445         | 2 (0,4)            | 7,67 (1,74; 33,75)     | 0,03 (0,01; 0,05)      | 33 (20; 100)     | tak |
|  |                                   | RADIANCE B [104 tyg.] | 434         | 25 (5,8)  | 440         | 9 (2,0)            | 2,93 (1,35; 6,35)      | 0,04 (0,01; 0,06)      | 25 (17; 100)     | tak |
| 5 (1,2)  |                                   |                       |             | 0 (0,0)   |             | 7,56 (1,30; 43,83) | 0,01 (0,0006; 0,02)    | 100 (50; 1 000)        | tak              |     |
| 0 (0,0)  |                                   |                       |             | 5 (1,1)   |             | 0,14 (0,02; 0,79)  | -0,01 (-0,02; -0,0005) | 100 (50; 2 000)        | tak              |     |
| Ciężkie AEs – ogółem                           | SUNBEAM [56,9 tyg.]               | 448                   | 13 (2,9)    | 445       | 11 (2,5)    | 1,18 (0,52; 2,66)  | 0,00 (-0,02; 0,03)     | n/d                    | nie              |     |
|  | RADIANCE B [104 tyg.]             | 434                   | 28 (6,5)    | 440       | 28 (6,4)    | 1,01 (0,59; 1,74)  | 0,00 (-0,03; 0,03)     | n/d                    | nie              |     |
| Ciężkie AEs u > 2 pacjentów                    | zapalenie wyrostka robaczkowego   | RADIANCE B [104 tyg.] | 434         | 2 (0,5)   | 440         | 2 (0,5)            | 1,01 (0,14; 7,23)      | 0,0001 (-0,01; 0,01)   | n/d              | nie |
|  | nawrót stwardnienia rozsianego    | SUNBEAM [56,9 tyg.]   | 448         | 0 (0,0)   | 445         | 2 (0,4)            | 0,13 (0,01; 2,15)      | -0,0045 (-0,01; 0,00)  | n/d              | nie |
|  | torbiel jajnika                   | RADIANCE B [104 tyg.] | 434         | 2 (0,5)   | 440         | 0 (0,0)            | 7,51 (0,47; 120,25)    | 0,00 (-0,0032; 0,01)   | n/d              | nie |
| AEs prowadzące do przerwania leczenia – ogółem | SUNBEAM [56,9 tyg.]               | 448                   | 13 (2,9)    | 445       | 16 (3,6)    | 0,80 (0,38; 1,69)  | -0,01 (-0,03; 0,02)    | n/d                    | nie              |     |
|  | RADIANCE B [104 tyg.]             | 434                   | 13 (3,0)    | 440       | 18 (4,1)    | 0,72 (0,35; 1,50)  | -0,01 (-0,04; 0,01)    | n/d                    | nie              |     |

| Punkt końcowy  |  | Badanie [okres obs.]  | OZA 0,92 mg |  | INF beta-1a |                   | OR (95% CI)           | RD (95% CI)            | NNT/NNH (95% CI)      | IS         |
|--|--|-----------------------|-------------|--|-------------|-------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------|
|  |  |                       | N           | n (%)  | N           | n (%)             |                       |                        |                       |            |
| AEs prowadzące do przerwania leczenia u > 2 pacjentów  | ból głowy  | SUNBEAM [56,9 tyg.]   | 448         | 2 (0,4)  | 445         | 0 (0,0)           | 7,36 (0,46; 117,79)   | 0,00 (-0,0031; 0,01)   | n/d                   | nie        |
|  | obrzęk płamki w oku                                | RADIANCE B [104 tyg.] | 434         | 0 (0,0)  | 440         | 2 (0,5)           | 0,14 (0,01; 2,19)     | -0,0045 (-0,01; 0,00)  | n/d                   | nie        |
|  | pokrzywka  |                       |             | 2 (0,5)  |             | 0 (0,0)           | 7,51 (0,47; 120,25)   | 0,00 (-0,0032; 0,01)   | n/d                   | nie        |
|  | ból pleców   | SUNBEAM [56,9 tyg.]   | 448         | 2 (0,4)  | 445         | 1 (0,2)           | 1,99 (0,18; 22,04)    | 0,00 (-0,01; 0,01)     | n/d                   | nie        |
|  | objawy grypopodobne                                |                       |             | 0 (0,0)  |             | 8 (1,8)           | 0,13 (0,03; 0,53)     | -0,02 (-0,03; -0,0049) | <b>50 (33; 204)</b>   | <b>tak</b> |
|  | zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej | RADIANCE B [104 tyg.] | 434         | 0 (0,0)  | 440         | 4 (0,9)           | 0,14 (0,02; 0,97)     | -0,01 (-0,02; 0,00)    | n/d                   | nie        |
|  |  |                       |             | zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej |             | 2 (0,5)           | 3 (0,7)               | 0,67 (0,11; 4,06)      | -0,0022 (-0,01; 0,01) | n/d        |
|  |  | SUNBEAM [56,9 tyg.]   | 448         | 2 (0,4)  | 445         | 0 (0,0)           | 7,36 (0,46; 117,79)   | 0,00 (-0,0031; 0,01)   | n/d                   | nie        |
| zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej | RADIANCE B [104 tyg.]                              | 434                   | 1 (0,2)     | 440  | 2 (0,5)     | 0,51 (0,05; 5,60) | -0,0022 (-0,01; 0,01) | n/d                    | nie                   |            |

Skróty: IS – istotność statystyczna

### OZA vs FD – porównanie pośrednie

Analizę bezpieczeństwa ozanimodu w porównaniu z fumaranem dimetylu w populacji chorych na RRMS przeprowadzono na podstawie porównania MAIC obejmującego badania: SUNBEAM, RADIANCE B, CONFIRM oraz DEFINE.

Na podstawie przeprowadzonej analizy MAIC, stwierdzono, że terapia OZA 0,92 mg wiązała się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem występowania AEs ogółem, ciężkich AEs oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia niż terapia FD.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 39. Wyniki analizy bezpieczeństwa: OZA vs FD, porównanie pośrednie [analiza MAIC]**

| Punkt końcowy                         | Publikacja | Okres obs.  | OZA 0,92 mg |            | FD  |            | OR (95% CI)              | Istotność statystyczna |
|---------------------------------------|------------|-------------|-------------|------------|-----|------------|--------------------------|------------------------|
|                                       |            |             | N           | n (%)      | N   | n (%)      |                          |                        |
| AEs - ogółem                          | BMS 2020   |             |             |            |     |            |                          |                        |
|                                       | Cohan 2021 | ≥56,9 tyg.^ | 743         | 513 (69,0) | 769 | 733 (95,3) | <b>0,11 (0,08; 0,16)</b> | <b>tak</b>             |
| Ciężkie AEs - ogółem                  | BMS 2020   |             |             |            |     |            |                          |                        |
|                                       | Cohan 2021 | ≥56,9 tyg.^ | 743         | 40 (5,4)   | 769 | 135 (17,6) | <b>0,27 (0,19; 0,39)</b> | <b>tak</b>             |
| AEs prowadzące do przerwania leczenia | BMS 2020   |             |             |            |     |            |                          |                        |
|                                       | Cohan 2021 | ≥56,9 tyg.^ | 743         | 23 (3,1)   | 773 | 174 (22,5) | <b>0,11 (0,07; 0,17)</b> | <b>tak</b>             |

\* Okresy obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy MAIC: APEX: 24 tyg.; SUNBEAM: 56,9 tyg.; RADIANCE B: 104 tyg.; CONFIRM: 96 tyg.; DEFINE: 96 tyg.

^ Okresy obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy MAIC: SUNBEAM: 56,9 tyg.; RADIANCE B: 104 tyg.; CONFIRM: 96 tyg.; DEFINE: 96 tyg.

### OZA vs TER – porównanie pośrednie



Analizę bezpieczeństwa ozanimodu względem teryfunomidu w populacji chorych na RRMS przeprowadzono na podstawie porównania MAIC obejmującego badania: SUNBEAM, RADIANCE B, ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II, OPTIMUM, TOWER, TEMSO oraz TENERE.

Terapia OZA 0,92 mg wiązała się z [redacted] niż terapia TER. Różnice między OZA 0,92 mg a TER wykazane w analizie niezakotwiczonej [redacted].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40. Wyniki analizy bezpieczeństwa: OZA vs TER, porównanie pośrednie [analiza MAIC]**

| Punkt końcowy                         | Rodzaj analizy (publikacja) | Okres obs. | OZA 0,92 mg |            | TER        |            | OR (95% CI) | Istotność statystyczna |
|---------------------------------------|-----------------------------|------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|------------------------|
|                                       |                             |            | N           | n (%)      | N          | n (%)      |             |                        |
| AEs [redacted]                        | MAIC 2B (Cohan 2020b)       | [redacted] | [redacted]  | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]  | [redacted]             |
|                                       | MAIC 2B^ (BMS 2020)         |            | [redacted]  | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]  | [redacted]             |
|                                       | MAIC 2A (BMS 2020)          |            | [redacted]  | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]  | [redacted]             |
| Ciężkie AEs [redacted]                | MAIC 2B (Cohan 2020b)       |            | [redacted]  | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]  | [redacted]             |
|                                       | MAIC 2B^ (BMS 2020)         |            | [redacted]  | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]  | [redacted]             |
|                                       | MAIC 2A (BMS 2020)          |            | [redacted]  | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]  | [redacted]             |
| AEs prowadzące do przerwania leczenia | MAIC 2B (Cohan 2020b)       |            | [redacted]  | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]  | [redacted]             |
|                                       | MAIC 2B^ (BMS 2020)         |            | [redacted]  | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]  | [redacted]             |
|                                       | MAIC 2A (BMS 2020)          |            | [redacted]  | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]  | [redacted]             |

\* Okresy obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy MAIC: SUNBEAM: 56,9 tyg.; RADIANCE: 104 tyg.; ASCLEPIOS I: 130 tyg.; ASCLEPIOS II: 130 tyg.; TOWER: 48 tyg. OPTIMUM: 108 tyg.; TEMSO: 108 tyg.; TENERE: 48 tyg.

^ wyniki z uwzględnieniem badania O'Connor 2006

#### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa: faza przedłużona (badanie RADIANCE A)**

Analizę bezpieczeństwa OZA 0,92 mg przeprowadzono na podstawie 2-letniej fazy przedłużonej badania RADIANCE A.

Podczas 2-letniego okresu obserwacji nie stwierdzono żadnego zgonu związanego z leczeniem. U 3,5% pacjentów zaobserwowano działania niepożądane, a AEs u 75,6%. W trakcie terapii OZA 0,92 mg zaraportowano u 7,3% pacjentów ciężkie AEs, a u 0,8% ciężkie AEs doprowadziły do przerwania leczenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 41. Wyniki analizy bezpieczeństwa, faza przedłużona, OZA [badanie RADIANCE A (Cohen 2019a)]**

| Punkt końcowy                     |   | Okres obserwacji | OZA 0,92 mg |           |
|-----------------------------------|---|------------------|-------------|-----------|
|                                   |   |                  | N           | n (%)     |
| Zgon związany z leczeniem         |   | 24 mies.         | 123         | 0 (0,0)   |
| Działania niepożądane ogółem      |   |                  |             | 4 (3,3)   |
| AEs ogółem                        |   |                  |             | 93 (75,6) |
| AEs występujące u > 10% pacjentów | zapalenie błony śluzowej nosa i gardła          |                  |             | 21 (17,1) |
|                                   | zakażenia górnych dróg oddechowych              |                  |             | 14 (11,4) |
|                                   | zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej |                  |             | 16 (13,0) |
|                                   | zwiększone stężenie GGT                         |                  |             | 15 (12,2) |
| Ciężkie AEs                       |   | 9 (7,3)          |             |           |

| Punkt końcowy   | Okres obserwacji | OZA 0,92 mg |         |
|---|------------------|-------------|---------|
|   |                  | N           | n (%)   |
| ≥ 1 AEs zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia |                  |             | 1 (0,8) |

Częstość występowania pozostałych AEs i poszczególnych ciężkich AEs przedstawiono w rozdz. 3.17.3. i 3.17.4. AKL wnioskodawcy.

### **Długookresowa ocena bezpieczeństwa ozanimodu: badanie DAYBREAK**

W badaniu DAYBREAK nie pojawiły się żadne nowe zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa w przypadku długotrwałego stosowania ozanimodu w porównaniu do badań RADIANCE A, SUNBEAM, RADIANCE B.

W trakcie badania DAYBREAK stwierdzono 4 zgony, 2 z nich nie były związane z leczeniem (wypadek komunikacyjny, zatorowość płucna po operacji złamania kończyny dolnej), a pozostałe 2 uznano za prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem (przerzutowy rak trzustki, glejak wielopostaciowy).

W populacji ogólnej badania u 5,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Zdarzenia niepożądane zaraportowano u 82% pacjentów. AEs o ciężkim nasileniu (ang. severe treatment-emergent adverse events) wystąpiły u 6%, a ciężkie AEs u 9,5%. Terapię OZA 0,92 mg w badaniu DAYBREAK z powodu AEs przerwało ogółem 2% pacjentów.

W populacji, która we wcześniejszych badaniach (SUNBEAM, RADIANCE B) stosowała OZA 0,92 mg, działania niepożądane wystąpiły u 3% pacjentów, a AEs u 67%. AEs o ciężkim nasileniu stwierdzono u 2,5%, natomiast u 2,6% zaraportowano wystąpienie ciężkich AEs. Z powodu AEs terapię OZA 0,92 mg przerwało 3% pacjentów wcześniej stosujących OZA 0,92 mg.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 42. Wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa, OZA [badanie DAYBREAK]**

| Punkt końcowy                         | Publikacja     | Okres obserwacji          | Populacja   | OZA 0,92 mg   |              |            |
|---------------------------------------|----------------|---------------------------|---|---|--------------|------------|
|                                       |                |                           |   | N   | n (%)        |            |
| Zgony                                 | Steinman 2019a | data odcięcia: 30.06.2018 | ogółem włączeni do badania DAYBREAK                 | 2 494   | 2 (0,1)      |            |
| Działania niepożądane – ogółem        |                | 56,9 tyg. /104 tyg*       | chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg w badaniach fazy III | 882   | 26 (2,9)     |            |
| AEs – ogółem                          | Selmaj 2020    | data odcięcia: 30.06.2018 | ogółem włączeni do badania DAYBREAK                 | 2 494   | 2 039 (81,8) |            |
|                                       | Steinman 2019a | 56,9 tyg. /104 tyg*       | chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg w badaniach fazy III | 882   | 592 (67,1)   |            |
| AEs o ciężkim nasileniu – ogółem      | Selmaj 2020    | data odcięcia: 30.06.2018 | ogółem włączeni do badania DAYBREAK                 | 2 494   | 153 (6,1)    |            |
|                                       | Steinman 2019a | 56,9 tyg. /104 tyg*       | chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg w badaniach fazy III | 882   | 22 (2,5)     |            |
| AEs występujące u > 10% pacjentów     | Selmaj 2020    | data odcięcia: 30.06.2018 | ogółem włączeni do badania DAYBREAK                 | ból głowy   | 248 (14,0)   |            |
|                                       |                |                           |   | zapalenie błony śluzowej nosa i gardła              | 447 (17,9)   |            |
|                                       | Steinman 2019a | 56,9 tyg. /104 tyg*       | chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg w badaniach fazy III | 882   | 98 (11,1)    |            |
|                                       |                |                           |   | chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III | 885          | 442 (49,9) |
| AEs prowadzące do przerwania leczenia | Selmaj 2020    | data odcięcia: 20.12.2019 | ogółem włączeni do badania DAYBREAK                 | 2 494   | 56 (2,2)     |            |
|                                       | Steinman 2019a | 56,9 tyg. /104 tyg*       | chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg w badaniach fazy III | 882   | 26 (2,9)     |            |
| Ciężkie AEs – ogółem                  | Selmaj 2020    | data odcięcia: 20.12.2019 | ogółem włączeni do badania DAYBREAK                 | 2 494   | 236 (9,5)    |            |
|                                       | Steinman 2019a | 56,9 tyg. /104 tyg*       | chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg w badaniach fazy III | 882   | 41 (4,6)     |            |

\* średni okres obserwacji w badaniach: SUNBEAM: 56,9 tyg., RADIANCE B: 104 tyg.

Wyniki dotyczące występowania pozostałych poszczególnych AEs w badaniu DAYBREAK przedstawiono w rozdz. 3.18.7. AKL wnioskodawcy.

W abstrakcie konferencyjnym Hartung 2020a (badanie DAYBREAK) przeprowadzono porównanie częstości występowania zakażeń u pacjentów stosujących OZA 0,92 mg którzy ukończyli dowolne badanie SUNBEAM lub RADIANCE B oraz otrzymali OZA w ramach przedłużonej ekspozycji w badaniu DAYBREAK względem danych z badań SUNBEAM i RADIANCE B. Większość ciężkich zakażeń była typowymi zakażeniami bakteryjnymi i ustępowała po standardowym postępowaniu medycznym.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii. Odnalezione opracowanie wtórne omówiono w rozdziale 4.3. niniejszej AWA.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie na stronach URPL, EMA, FDA, ADRReports, WHO UMC, The U.S.National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. Jako datę wyszukiwania wskazano 16.12.2020 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- dokument FDA z 2020 r., w którym wskazano ostrzeżenia i środki ostrożności, które należy wziąć pod uwagę podczas stosowania produktu leczniczego Zeposia u chorych na MS – informacje te są uwzględnione w aktualnej ChPL Zeposia;
- liczbę zgłoszonych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ozanimodem raportowaną na stronie WHO UMC: dwa przypadki zakażeń i zarażeń pasożytniczych (zapalenie wyrostka robaczkowego oraz zapalenie nerwu przedstonkowego) oraz po jednym przypadku: zaburzenie metabolizmu i odżywiania, zaburzenie układu nerwowego, zaburzenie w obrębie oka, zaburzenie żołądka i jelit, zaburzenie skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenie ogólne i stany w miejscu podania;
- publikację Swallow 2020 dotyczącą oceny bezpieczeństwa na podstawie analizy MAIC dla porównania OZA vs fingolimod (aktualnie finansowany w Polsce w ramach PL B.46, nie jest on komparatorem w niniejszej AWA – opis wyników bezpieczeństwa dla porównania OZA vs fingolimod znajduje się w rozdz. 3.20.4. AKL wnioskodawcy).

Analitik Agencji w dniu 28.04.2021 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA.

Na stronach URPL i FDA nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, jakie powinny zostać uwzględnione w niniejszej AWA. Natomiast na stronie EMA odnaleziono draft dokumentu Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii z 8.03.2021 r., w którym odniesiono się do protokołów PASS (badania dotyczące bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ang. post-authorisation safety studies). [EMA PRAC 2021 draft] W dokumencie tym odwołano się do protokołu badania RPC-1063-MS-004: międzynarodowego długoterminowego badania nieinterwencyjnego po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (badanie ORION), dotyczącego bezpieczeństwa ozanimodu w rzeczywistej praktyce klinicznej. Wskazano, iż końcowy raport z tego badania (ang. clinical study report, CSR) spodziewany jest w grudniu 2031 r.

**Komentarz analityka Agencji:** na stronie ClinicalTrials.gov odnaleziono informacje o trwającym badaniu RPC-1063-MS-004, jednakże do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nie opublikowano tam żadnych wyników badania.

Według ChPL Zeposia, do działań niepożądanych bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu ozanimodem należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie nosogardzieli;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: limfopenia.

Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania ozanimodu, w ChPL Zeposia wskazano na ewentualność nawrotu aktywności choroby (efekt odbicia) po przerwaniu leczenia OZA: „Po przerwaniu stosowania innego modulatora receptorów S1P rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego zaostrzenia choroby, w tym efekt z odbicia. Należy rozważyć możliwość wystąpienia takich stanów po przerwaniu leczenia ozanimodem. Pacjentów należy obserwować pod kątem istotnych objawów możliwego ciężkiego zaostrzenia lub nawrotu wysokiej aktywności choroby po przerwaniu leczenia ozanimodem i w razie konieczności włączyć odpowiednie leczenie.”

### 4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z częścią wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów: fumaranem dimetylu i teryflunomidem. W związku z tym w ramach AKL przedstawiono wyniki porównania pośredniego wykonanego metodą MAIC. Część wyników porównania pośredniego OZA vs FD wykonanego metodą MAIC była dostępna wyłącznie w postaci niepublikowanych danych udostępnionych przez wnioskodawcę, tj. pełnego raportu analizy MAIC. Natomiast wyniki porównania pośredniego OZA vs TER wykonanego metodą MAIC zostały zaczerpnięte z abstraktów konferencyjnych oraz niepublikowanych danych. Ponadto, nie odnaleziono badań pozwalających na ocenę skuteczności praktycznej ozanimodu.

W ramach przeglądu opracowań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował 3 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia: Sun 2020, Derfuss 2020 oraz opublikowany wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego Tencer 2019, wszystkie ocenione w skali AMSTAR 2 jako przeglądy o bardzo niskiej jakości. W publikacjach Sun 2020 i Derfuss 2020 skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu oceniono na podstawie tych samych badań, które zostały uwzględnione w AKL wnioskodawcy, tj. SUNBEAM, RADIANCE B i RADIANCE A, przy czym w przypadku przeglądu Sun 2020 były to jedyne włączone badania. Natomiast w abstrakcie konferencyjnym Tencer 2019 nie wskazano uwzględnionych badań. Wyniki odnalezionych przeglądów są zbieżne z wynikami skuteczności i bezpieczeństwa ozanimodu przedstawionymi w ramach AKL wnioskodawcy: wskazują na istotną skuteczność OZA w dawce 0,92 mg w porównaniu z innymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby oraz korzystny profil bezpieczeństwa (niższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych). W publikacji Derfuss 2020 wskazano ponadto, iż ozanimod i siponimod (nie jest komparatorem w niniejszej AWA) mogą być stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu MS. Podkreślono też, że przy wyborze między różnymi opcjami leczenia należy wziąć pod uwagę kilka aspektów: wcześniejszą aktywność chorobową pacjenta, stopień niepełnosprawności, wcześniejsze terapie modyfikujące chorobę, choroby współistniejące, wiek, chęć zajścia w ciążę i stan układu odpornościowego. W publikacji Tencer 2019 wskazano, iż OZA 0,92 mg był istotnie statystycznie lepszy w redukcji rzutów choroby w porównaniu z innymi lekami, w tym terapiami I rzutu: INF beta-1a, INF beta-1b, octanem glatirameru oraz teryflunomidem, natomiast w porównaniu z fumaranem dimetylu i peginterferonem beta-1a również był lepszy w redukcji rzutów choroby, ale różnice nie były istotne statystycznie. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych przy zastosowaniu OZA 0,92 mg było niższe lub porównywalne z prawdopodobieństwem dla wszystkich innych terapii (różnice istotne statystycznie wykazano jedynie dla porównania OZA vs peginterferon beta-1a).

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych opracowań wtórnych.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było „(...) określenie opłacalności stosowania w Polsce ozanimodu (Zeposia) w leczeniu dorosłych chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego”.

W ramach AE przeprowadzono porównanie opłacalności stosowania ocenianej interwencji: ozanimodu (preparat Zeposia, OZA), względem 3 komparatorów:

- interferon beta-1a w dawce 30 µg (IFN beta-1a);
- fumaran dimetylu (FD);
- teryflunomid (TER).

Wnioskodawca przedstawił wyniki oszacowań wykonane jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Jako uzasadnienie wskazano: „Z uwagi na fakt, że w analizie uwzględniono koszty świadczeń, które są finansowane w całości przez płatnika publicznego (koszty leków dostępnych w programach lekowych, koszty ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie, koszty hospitalizacji) przyjęto, że wyniki z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej są tożsame”.

W AE wnioskodawcy jako technikę analityczną zastosował analizę kosztów-użyteczności. Jako uzasadnienie wskazano

Oszacowania AE wnioskodawcy przeprowadzono za pomocą dostosowanego do warunków polskich modelu Markowa, opracowany przez firmy Parexel. „Model ekonomiczny jest kohortowym modelem Markowa, w którym chorzy przechodzą pomiędzy stanami zdefiniowanymi w oparciu o skalę EDSS. Ta skala przyjmuje wartości od 0 (prawidłowy stan neurologiczny) do 10 (zgon związany z MS). (...) Ponadto w modelu uwzględniono następujące kluczowe dla problemu zdrowotnego zdarzenia związane z przebiegiem MS: rzuty choroby oraz zdarzenia niepożądane. Rzuty choroby mogą wystąpić w każdym ze stanów w modelu. Przyjęto, że ryzyko rzutu jest uzależnione od EDSS.”

W modelu uwzględniono dożywotni horyzont czasowy, wynoszący 50 lat. Długość pojedynczego cyklu wynosi 1 rok. Przeciętny wiek chorych w momencie rozpoczęcia modelowania wynosi 36 lat.

W modelu uwzględniono następujące stany:

- pierwsza linia leczenia DMT (odpowiadająca leczeniu w programie lekowym B.29);
- druga i kolejne linie leczenia DMT (odpowiadająca leczeniu w programie lekowym B.46);
- leczenie za pomocą BSC;
- leczenie SPMS;
- zgon (stan absorbujący).

„Chorzy znajdujący się w 1 linii leczenia DMT otrzymują technologię wnioskowaną lub komparator. Leczenie może zostać przerwane w wyniku spełnienia kryteriów dyskontynuacji określonych zgodnie z programem lekowym. Po przerwaniu leczenia w ramach pierwszej linii chorzy przechodzą na drugą linię leczenia. Po stwierdzeniu nieskuteczności drugiej linii leczenia chorzy stosują tylko BSC. Pierwsze 3 stany stanowią łącznie RRMS. W każdym z powyższych stanów może wystąpić progresja do SPMS.

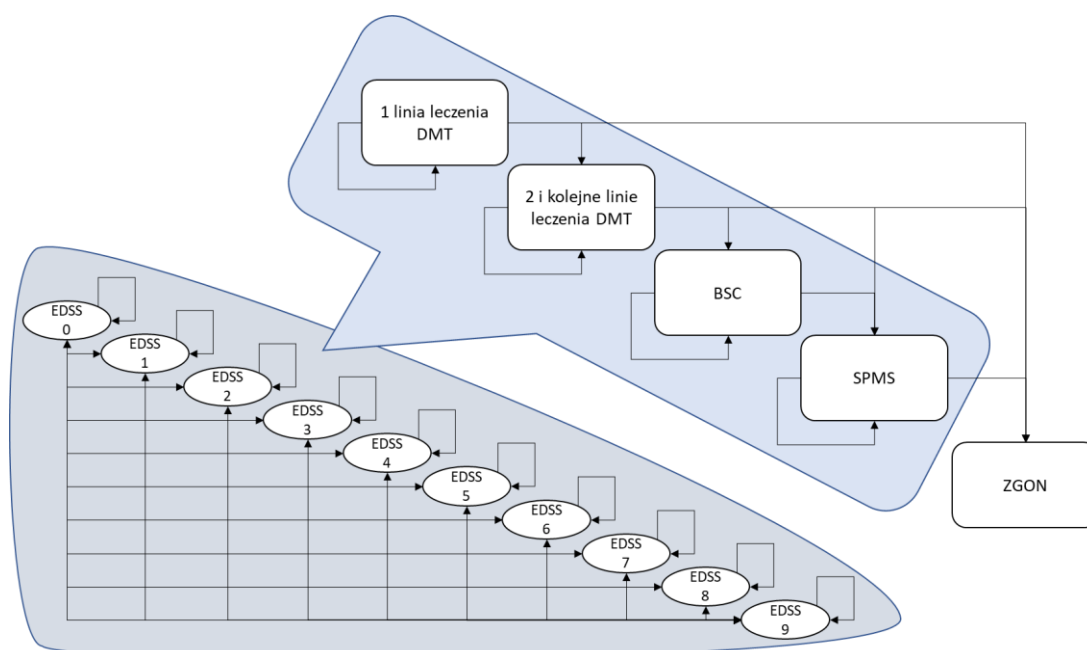
W RRMS oraz SPMS rejestrowany jest stan zdrowia chorego za pomocą 10 podstanów reprezentujących poziom niepełnosprawności mierzony za pomocą skali EDSS. (...)

Macierz przejścia pomiędzy podstanami EDSS zależy od stosowanego leczenia w każdym z czterech stanów podstawowych.” W modelu założono, że stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby opóźnia progresję EDSS w stosunku do naturalnego przebiegu choroby. Efekty zdrowotne wszystkich terapii wyrażono za pomocą wartości względnych określonych w stosunku do BSC – umożliwia to ich porównanie pośrednie poprzez wspólną referencję.

Pacjenci leczeni w ramach I linii przerywają leczenie w przypadku wystąpienia:

- przejścia do postaci SPMS;
- wystąpienia EDSS > 5;
- wystąpienia w trakcie 1 cyklu (1 rok) 2 umiarkowanych lub 1 ciężkiego rzutu choroby.

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat modelu z uwzględnieniem możliwych przejść chorych pomiędzy stanami.



Rysunek 3. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Tempo progresji choroby w modelu jest uzależnione od naturalnego przebiegu choroby oraz stosowanego leczenia modyfikującego przebieg choroby. Efekty terapii zostały wyrażone za pomocą współczynnika HR w stosunku do BSC.

Dane kliniczne wykorzystane do oszacowania ryzyka progresji niepełnosprawności dla poszczególnych stopni EDSS pochodziły z publikacji: *Jacobs 1996*, *Cohen 2010* oraz porównania MAIC z AKL wnioskodawcy.

Dane kliniczne wykorzystane do oszacowania liczby rzutów choroby pochodziły z: publikacji *Jacobs 1996*, badań *RADIANCE*, *SUNBEAN* i *TRANSFORMS* oraz porównania MAIC z AKL wnioskodawcy. Prawdopodobieństwo ciężkiego rzutu wyznaczono na podstawie danych z badania *Hirst 2008*, jako stosunek liczby ciężkich rzutów do rzutów powodujących wzrost EDSS o co najmniej 0,5 punktu.

Dane kliniczne wykorzystane do oszacowania typu i częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z:

- dla OZA - badań *RADIANCE A (Cohen 2016)*, *RADIANCE B (Cohen 2019)* i *SUNBEAM (Comi 2019)*;
- dla IFN – z badań *MSCRG (Jacobs 1996)*, *TRANSFORMS (Cohen 2010)*, *SUNBEAM (Comi 2019)*, *RADIANCE B (Cohen 2019)*;
- dla FD – z badań *DEFINE (Gold 2012)* i *CONFIRM (Fox 2012)*;

- dla TER – z badania TOWER (*Confavreaux 2014*).

Na podstawie badań dla OZA zidentyfikowano 19 zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w AE wnioskodawcy. Dla pozostałych interwencji uwzględniono jedynie zdarzenia, które pokrywały się z zdarzeniami dla OZA. „Jest to podejście, które wynika z konieczności uproszczenia analizy, ale również faworyzuje komparatory, gdyż w efekcie w analizie nie uwzględniono wielu zdarzeń niepożądanych w ramieniu komparatorów. W związku z powyższym częstość zdarzeń niepożądanych w ramieniu komparatorów skorygowano przy użyciu danych z analizy MAIC, w taki sposób, że obliczono łączne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z analizy MAIC a następnie rozdzielono je pomiędzy poszczególne zdarzenia niepożądane proporcjonalnie do częstości z jaką występowały w badaniach dla komparatorów. Korekty nie wykonano dla interferonu, ponieważ dane do porównania pochodzą z badań w których bezpośrednio porównywano OZA i IFN. Ponadto, korekty nie wykonano dla drugiej linii leczenia, co stanowi uproszczenie obliczeń, które jest dopuszczalne ponieważ stan druga linia leczenia występuje w każdym ramieniu modelu, przez co wpływ tych zdarzeń na wynik analizy jest zmniejszony.”

W celu implementacji danych dotyczących bezpieczeństwa do modelu, na podstawie danych klinicznych wyznaczono średnią roczną częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, która następnie została skorygowana na podstawie wyników z porównania MAIC z AKL wnioskodawcy.

W modelu uwzględniono efekt stopniowego zanikania efektu zdrowotnego zastosowania poszczególnych terapii. „Należy zwrócić uwagę, że nie istnieją żadne dane numeryczne pozwalające uzasadnić stopień i tempo zanikania efektu zdrowotnego w czasie, ale rozwiązanie to jest uznawane przez NICE i dopuszczone we wcześniejszych ocenach [NICE TA493, NICE TA533]”. Przyjęte wartości stanowią arbitralne założenie wnioskodawcy.

Początkowy rozkład stanów niepełnosprawności w skali EDSS ustalono na podstawie analizy ICER 2017. „W ramach programu lekowego B.29 obowiązuje kryterium wykluczenia chorych z EDSS większym od 5 dlatego też przyjęto, że rozkład początkowy obejmuje jedynie chorych z EDSS od 0 do 4.”

Średni wiek pacjentów oraz udział kobiet i mężczyzn został ustalony na podstawie badania SUNBEAM (*Comi 2019*).

#### Naturalny przebieg choroby

Do modelowania naturalnego przebiegu choroby (tożsame ze stosowaniem BSC) wykorzystano dane z opublikowanej literatury dotyczące: przejść z RRMS do SPMS, progresji niepełnosprawności, nawrotów choroby oraz śmiertelności.

Ryzyko przejść z RRMZ do SPMS w podstawowej wersji AE wnioskodawcy było modelowane na podstawie metodologii opracowanej na użytek oceny teryflunomidu przez NICE (NICE TA303), z uwzględnieniem danych z rejestru LOK, obejmującego chorych z Anglii i Kanady.

Modelowanie progresji niepełnosprawności, mierzonej za pomocą EDSS, modelowano za pomocą macierzy przejścia pomiędzy stanami EDSS (od 0 do 9). W podstawowej wersji AE uwzględniono dane z rejestru BCMS (British Columbia MS).

Roczna częstość rzutów choroby (ARR) właściwa dla naturalnego przebiegu choroby, w podstawowej wersji AE wnioskodawcy, została zaczerpnięta z publikacji Patzold 1982. „Oczekiwaną liczbę rzutów w każdym cyklu modelu wyznaczono jako sumę iloczynów liczby pacjentów w stanach zdrowia EDSS oraz odpowiadających im wartościom ARR.”

Ryzyko zgonu w podstawowej wersji AE wnioskodawcy, oszacowano na podstawie danych GUS oraz danych z badania nad śmiertelnością chorych na MS – Sadovnick 1992.

#### **Uwzględnione koszty**

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (które wskazano jako całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne):

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty niepełnosprawności.

„Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leczenia wspomagającego oraz koszty kwalifikacji do programu lekowego uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (...) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach”.

Cenę wnioskowanej technologii otrzymano od wnioskodawcy. Ceny pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ oraz Obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych. „Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ (Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna).” Dane dotyczące zużycia poszczególnych leków ustalono na podstawie ChPL poszczególnych preparatów.

### Użyteczności stanów zdrowia

W modelu Markowa AE wnioskodawcy wpływ na QUALY mają następujące czynniki, którym przypisane zostały użyteczności lub obniżki użyteczności:

- stopień niepełnosprawności – wartość użyteczności zostały przypisane do poszczególnych stopni skali EDSS na podstawie danych z oceny NICE dla OZA (NICE TA533) z uwzględnieniem danych z badania OPERA (*Orme 2007*);
- rzuty choroby – wartość spadków użyteczności zostały ustalone na podstawie danych z publikacji ICER 2017;
- zdarzenia niepożądane - wartość spadków użyteczności zostały ustalone na podstawie danych z analiz dla leków Tecfidera, Ocrevus (HTA Tecfidera, HTA Ocrevus) oraz publikacji *Soini 2017*.

### Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W tabelach poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

**Tabela 43. Roczny koszt stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)**

| Kategoria kosztu                    | OZA bez RSS | OZA z RSS | IFN beta-1a | TER       | FD        |
|-------------------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-----------|
| Koszt leków                         |             |           | 24 598      | 23 480    | 25 397    |
| Koszt podania                       | 1 671,00    | 1 671,00  | 1 671,00    | 1 671,00  | 1 671,00  |
| Koszt monitorowania                 | 1 671,00    | 1 671,00  | 1 671,00    | 1 671,00  | 1 671,00  |
| Koszt leczenia rzutu choroby        | 3 900,00    | 3 900,00  | 3 900,00    | 3 900,00  | 3 900,00  |
| Koszt zdarzeń niepożądanych         | 160,59      | 160,59    | 142,49      | 262,02    | 270,66    |
| Koszt niepełnosprawności (EDSS 0-3) | 8 143,69    | 8 143,69  | 8 143,69    | 8 143,69  | 8 143,69  |
| Koszt niepełnosprawności (EDSS 4-6) | 13 304,29   | 13 304,29 | 13 304,29   | 13 304,29 | 13 304,29 |
| Koszt niepełnosprawności (EDSS 7-9) | 9 816,05    | 9 816,05  | 9 816,05    | 9 816,05  | 9 816,05  |
| Koszt drugiej linii leczenia        | 66 078,75   | 66 078,75 | 66 078,75   | 66 078,75 | 66 078,75 |
| Koszt SPMS                          | 6348,16     | 6 348,16  | 6 348,16    | 6 348,16  | 6 348,16  |

**Tabela 44. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

| Parametr                           | Wartość parametru z analizy podstawowej | Źródło          |
|------------------------------------|---|-----------------|
| Horyzont czasowy                   | 50 lat                                  | Założenie       |
| Stopa dyskonta kosztów             | 5%                                      | Wytoczne AOTMiT |
| Stopa dyskonta efektów zdrowotnych | 3,5%                                    | Wytoczne AOTMiT |



| Parametr   | Wartość parametru z analizy podstawowej  | Źródło                              |             |
|--|--|-------------------------------------|-------------|
| Prawdopodobieństwo progresji do SPMS                       | <b>Tabela 45. Podsumowanie prawdopodobieństw przejścia z RRMS do SPMS</b>        |                                     |             |
|  | <b>EDSS</b>  | <b>Prawdopodobieństwo przejścia</b> |             |
|  | 0  | 0,00%                               |             |
|  | 1  | 2,60%                               |             |
|  | 2  | 4,27%                               |             |
|  | 3  | 5,46%                               |             |
|  | 4  | 6,97%                               |             |
|  | 5  | 8,88%                               |             |
|  | 6  | 11,29%                              |             |
|  | 7  | 14,29%                              |             |
| 8  | 18,01%   |                                     |             |
| 9  | 100,00%  |                                     |             |
| Liczba rzutów choroby w zależności od EDSS                 | <b>Tabela 46. ARR w zależności od EDSS</b>                                       |                                     |             |
|  | <b>EDSS</b>  | <b>RRMS</b>                         | <b>SPMS</b> |
|  | 0  | 0,71                                | 0,00        |
|  | 1  | 0,73                                | 0,00        |
|  | 2  | 0,68                                | 0,47        |
|  | 3  | 0,72                                | 0,88        |
|  | 4  | 0,71                                | 0,55        |
|  | 5  | 0,59                                | 0,52        |
|  | 6  | 0,49                                | 0,45        |
|  | 7  | 0,51                                | 0,34        |
| 8  | 0,51   | 0,34                                |             |
| 9  | 0,51   | 0,34                                |             |
| Ryzyko zgonu w zależności od EDSS                          | <b>Tabela 47. Standaryzowany współczynnik śmiertelności w zależności od EDSS</b> |                                     |             |
|  | <b>EDSS</b>  | <b>RRMS</b>                         | <b>SPMS</b> |
|  | 0  | 0,71                                | 0,00        |
|  | 1  | 0,73                                | 0,00        |
|  | 2  | 0,68                                | 0,47        |
|  | 3  | 0,72                                | 0,88        |
|  | 4  | 0,71                                | 0,55        |
|  | 5  | 0,59                                | 0,52        |
|  | 6  | 0,49                                | 0,45        |
|  | 7  | 0,51                                | 0,34        |
| 8  | 0,51   | 0,34                                |             |
| 9  | 0,51   | 0,34                                |             |
| Dane demograficzne   | <b>Tabela 48. Wiek i płeć chorych</b>  |                                     |             |
|  | <b>Parametr</b>  | <b>Odsetek pacjentów (N)</b>        | <b>SD</b>   |
|  | Przeciętny wiek  | 36                                  | 9,2         |
| Odsetek kobiet   | 66,8%  | n.d.                                |             |
| Początkowy rozkład stopnia niepełnosprawności w skali EDSS | <b>Tabela 49. Początkowy rozkład stanu niepełnosprawności w skali EDSS</b>       |                                     |             |
|  | <b>EDSS</b>  | <b>ICER 2017</b>                    |             |
|  | 0  | 4,41%                               |             |
|  | 1  | 21,79%                              |             |
|  | 2  | 28,40%                              |             |
|  | 3  | 24,23%                              |             |
|  | 4  | 14,79%                              |             |
|  | 5  | 6,23%                               |             |
|  | 6  | 0,16%                               |             |
|  | 7  | 0,00%                               |             |
| 8  | 0,00%  |                                     |             |
| 9  | 0,00%  |                                     |             |
| Odsetek ciężkich rzutów                                    | 0,25   | Hirst 2008                          |             |

| Parametr                       | Wartość parametru z analizy podstawowej  | Źródło   |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|--------------------------------|--|--|------|------|------|---|------|------|---|------|------|---|------|------|---|------|------|---|------|------|---|------|------|---|------|------|---|------|------|---|-------|-------|---|-------|-------|
| Częstość zdarzeń niepożądanych | Tabela 50. Odsetek pacjentów z wybranymi zdarzeniami niepożądanymi   | Cohen 2016, Comi 2019, Jacobs 1996, Cohen 2010, Confavreaux 2014a, Fox 2012, Gold 2012 |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
| Użyteczności                   | Tabela 51. Użyteczności związane z EDSS  | ICER 2017  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                | <table border="1"> <thead> <tr> <th>EDSS</th> <th>RRMS</th> <th>SPMS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0,88</td> <td>0,84</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>0,84</td> <td>0,80</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0,77</td> <td>0,73</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0,71</td> <td>0,66</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0,64</td> <td>0,60</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0,60</td> <td>0,56</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>0,49</td> <td>0,45</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>0,31</td> <td>0,26</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>-0,04</td> <td>-0,08</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>-0,18</td> <td>-0,23</td> </tr> </tbody> </table> |  | EDSS | RRMS | SPMS | 0 | 0,88 | 0,84 | 1 | 0,84 | 0,80 | 2 | 0,77 | 0,73 | 3 | 0,71 | 0,66 | 4 | 0,64 | 0,60 | 5 | 0,60 | 0,56 | 6 | 0,49 | 0,45 | 7 | 0,31 | 0,26 | 8 | -0,04 | -0,08 | 9 | -0,18 | -0,23 |
|                                | EDSS   |  | RRMS | SPMS |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                | 0  |  | 0,88 | 0,84 |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                | 1  |  | 0,84 | 0,80 |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                | 2  |  | 0,77 | 0,73 |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                | 3  |  | 0,71 | 0,66 |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                | 4  |  | 0,64 | 0,60 |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                | 5  |  | 0,60 | 0,56 |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                | 6  |  | 0,49 | 0,45 |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
| 7                              | 0,31   | 0,26   |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
| 8                              | -0,04  | -0,08  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
| 9                              | -0,18  | -0,23  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |
|                                |  |  |      |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |      |      |   |       |       |   |       |       |

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej

| Parametr                   | Perspektywa NFZ<br>bez RSS / z RSS |     |     |    |
|----------------------------|------------------------------------|-----|-----|----|
|                            | OZA                                | INF | TER | FD |
| Koszt leczenia [zł]        |                                    |     |     |    |
| Koszt inkrementalny [zł]   |                                    |     |     |    |
| Efekt [QALY]               |                                    |     |     |    |
| Efekt inkrementalny [QALY] |                                    |     |     |    |
| ICUR [zł/QALY]             |                                    |     |     |    |

Wyniki AE wnioskodawcy przedstawiono jedynie z perspektywy NFZ (uzasadnienie, patrz rozdz. 5.1.1. AWA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie **bez RSS**, stosowanie OZA w miejsce INF/TER/FD jest . Oszacowany ICUR dla porównania **OZA vs INF** wyniósł , dla porównania **OZA vs TER** wyniósł , a dla porównania **OZA vs FD** wyniósł .

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie z RSS, [REDACTED]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe są jednakowe w wariancie z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS. Wyniki AE wnioskodawcy przedstawiono jedynie z perspektywy NFZ (uzasadnienie, patrz rozdz. 5.1.1. AWA).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej [REDACTED], oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku OZA, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou<sup>12</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: [REDACTED] (opakowanie [REDACTED]) oraz [REDACTED] (opakowanie [REDACTED]).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej [REDACTED], oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku OZA, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou<sup>12</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: [REDACTED] (opakowanie [REDACTED]) oraz [REDACTED] (opakowanie [REDACTED]).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej [REDACTED], oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku OZA, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou<sup>12</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: [REDACTED] (opakowanie [REDACTED]) oraz [REDACTED] (opakowanie [REDACTED]).

W ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono randomizowane badania SUNBEAM oraz RADIANCE B (porównanie: OZA vs INF), w którym wykazano przewagę OZA nad komparatorem. W związku z tym, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach AE wykonał jednokierunkową oraz wielokierunkową analizę wrażliwości.

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów oraz założeń, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki: stopy dyskontowe, parametry demograficzne, wartości parametrów opisujących przebieg choroby w modelu (przejścia między stanami, ilość i ciężkość rzutów), skuteczność i bezpieczeństwo terapii, wartości użyteczności.

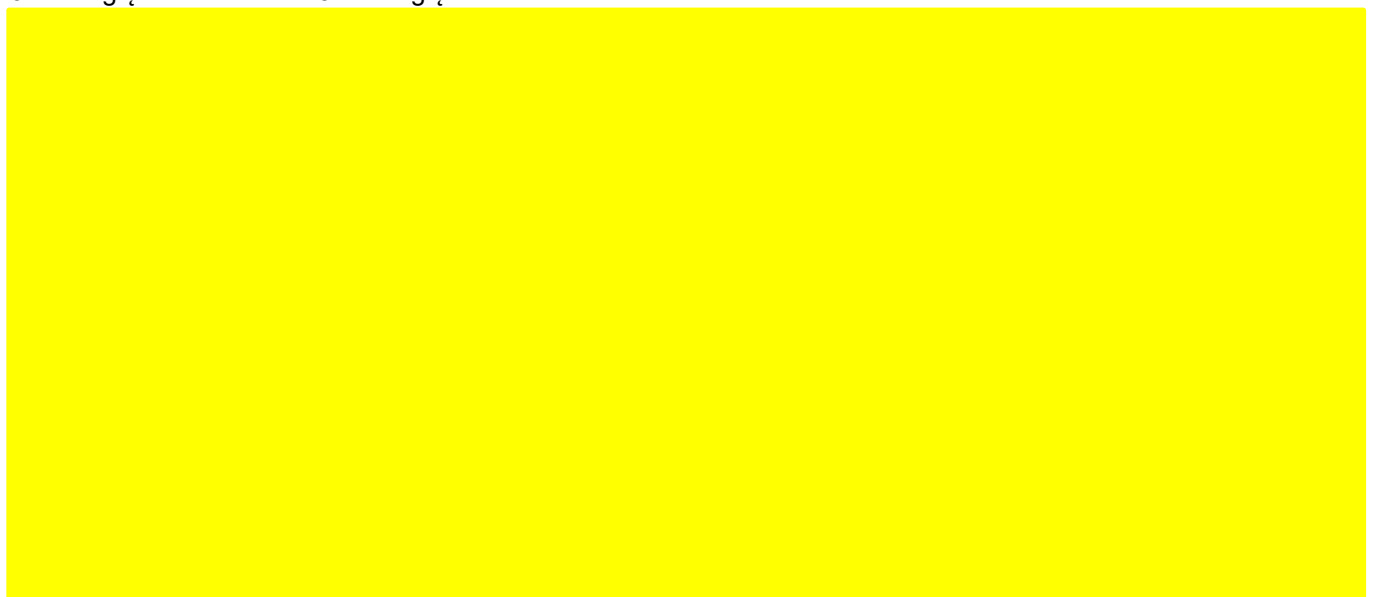
<sup>12</sup> 155 514 PLN



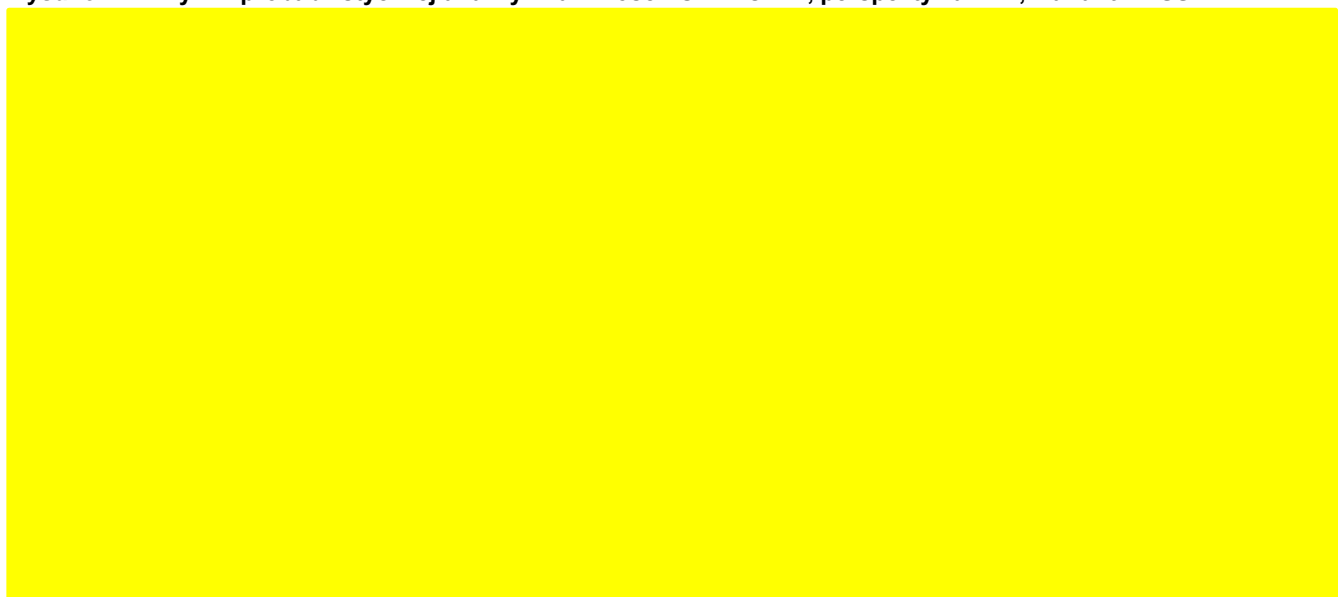
#### Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości testowano założenia dotyczące efektów zdrowotnych technologii medycznych: liczby rzutów choroby oraz czasu do progresji choroby. Przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo. W AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki jedynie dla wariantu z uwzględnieniem RSS.

Z perspektywy płatnika publicznego, w wariantcie z RSS, prawdopodobieństwo tego, że technologia wnioskowana będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności) wynosi ok. 99% względem IFN, 67% względem TER oraz 52% względem FD.



**Rysunek 4. . Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: OZA vs INF, perspektywa NFZ, wariant z RSS**



**Rysunek 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: OZA vs TER, perspektywa NFZ, wariant z RSS**



**Rysunek 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: OZA vs FD, perspektywa NFZ, wariant z RSS**

Wnioskodawca nie przedstawił wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantów bez uwzględnienia RSS. Mogło to prawdopodobnie wynikać z wielokrotnego przekroczenia progu opłacalności przez oszacowane dla wariantu bez RSS wartości ICUR względem INF, TER oraz FD i w związku z tym niewielkimi szansami na zmianę wnioskowania w ramach analizy wrażliwości.

Przeprowadzona w Agencji weryfikacja wykazała utrzymanie w ramach wieloczynnikowej analizy wrażliwości dla wariantów bez RSS wyników z analizy podstawowej; OZA jest droższa i skuteczniejsza względem komparatorów, oszacowane wartości ICUR znajdują się w 100% przypadków powyżej progu opłacalności - technologia wnioskowana jest kosztowo nie efektywna.

**5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy****Tabela 53. Ocena metodyki analizy ekonomicznej**

| Parametr   | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego  |
|--|----------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?   | TAK                        | -   |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?   | TAK                        | W opisie AE populację określono zgodnie z wnioskiem, w tym z treścią wnioskowanego programu lekowego.   |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?   | TAK                        | -   |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?  | TAK                        | Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przedstawił porównanie wnioskowanej technologii 3 komparatorami: INF, TER i FD z CTH. (patrz również weryfikacja spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku – rozdz. 3.6. niniejszej AWA)   |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?  | TAK                        | -   |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?  | TAK                        | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, rozporządzeniem ws wymagań minimalnych oraz ustawą o refundacji.   |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK                        | Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, oceniające bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo OZA vs INF. Dla porównania OZA vs TER oraz OZA vs FD ocenę kliniczną przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego metodą MAIC, do którego dane również pochodziły z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?  | TAK                        | Uwzględniono dożywni horyzont czasowy (50 lat). Jest to podejście zasadne.  |

| Parametr  | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego  |
|---|----------------------------|---|
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK                        | -   |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?   | TAK                        | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.  |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?                                      | TAK                        | -   |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?  | TAK                        | W podstawowym wariancie AE zastosowano użyteczności oszacowane na potrzeby analizy dla okrelizumabu [NICE TA533], w której wykorzystywano użyteczności zaczerpnięte z literatury (Orme 2007) oraz danych z badania OPERA. |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?   | TAK                        | Przeprowadzono probabilistyczną oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.   |

### **Ograniczenia według wnioskodawcy:**

- „W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.”
- „W modelu uwzględniono konserwatywne założenie, że efekt zdrowotny terapii wyrażony HR zanika w długim okresie. Przyjęcie tego założenia wiąże się z faktem, że skuteczność technologii medycznych była oceniana w badaniach o horyzoncie 1-2 lat i dostosowanie efektów zdrowotnych prowadzi do bardziej realistycznych wyników w horyzoncie wykraczającym poza horyzont badania. Należy zwrócić uwagę, że nie istnieją żadne dane numeryczne pozwalające uzasadnić stopień i tempo zanikania efektu zdrowotnego w czasie, ale rozwiązanie to jest uznawane przez NICE i dopuszczone we wcześniejszych ocenach [NICE TA493, NICE TA533].”
- „Przyjęcie parametrów demograficznych (wiek, płeć) dla chorych na podstawie badania SUNBEAM związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.”
- „W związku z brakiem wykazania istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka progresji niepełnosprawności pomiędzy stosowanymi technologiami przyjęto, że HR czasu do progresji niepełnosprawności względem BSC jest jednakowy dla wszystkich technologii.”
- „Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych jest ograniczone tym, że w różnych badaniach raportowano różne, niepokrywające się zdarzenia niepożądane. Należy jednak zwrócić uwagę, że wpływ większości zdarzeń niepożądanych na wyniki analizy jest ograniczony.”
- „Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z fumaranem dimetylu oraz z teryflunomidem na wynikach porównań pośrednich. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe. Ocenę względem fumaranu dimetylu i teryflunomidu wykonano za pomocą analizy MAIC. Należy mieć na uwadze, że analiza MAIC polega na korygowaniu wyników badań o zidentyfikowane różnice.”

### **5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy**

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na wyniki analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji dla porównań OZA vs. INF, OZA vs. TER oraz OZA vs. FD wykonano prawidłowy typ analizy (wyboru dokonano na podstawie wyników uzyskanych z: bezpośredniego badania klinicznego RCT dla porównania OZA vs. INF oraz porównania pośredniego metodą MAIC z uwzględnieniem wyników z badań RCT dla porównań OZA vs. TER oraz OZA vs. FD.)

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres większości danych wejściowych do modelu (z wyjątkiem danych kosztowych dla komparatorów – patrz rozdz. 5.3.2). W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu.

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym. Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Należy zwrócić uwagę, iż w AE wnioskodawcy dla wariantów z i bez RSS uwzględniono różne ceny OZA, natomiast takie same ceny komparatorów (w przeliczeniu na cenę za 1 mg substancji). Jako dane źródłowe dla cen komparatorów uwzględniono publikowane dane DGL, w związku z czym uwzględnione w AE wnioskodawcy ceny komparatorów zawierają funkcjonujące w Polsce instrumenty RSS dla tych leków.

W związku z powyższymi wynikami AE wnioskodawcy dla wariantu bez RSS są mało wiarygodne. W tym wariancie oszacowań uwzględniono koszt OZA bez RSS (wyższy) oraz koszty komparatorów z RSS (niższe), w związku z czym oszacowane wartości ICUR są zawyżone na niekorzyść OZA.

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku. Po dacie złożenia wniosku nastąpiła zmiana obwieszczenia MZ (obwieszczenie MZ z dnia 21.04.2021 r.), jednakże w AE wnioskodawcy ostatecznie uwzględniono ceny z komunikatu DGL. W związku z czym nie było konieczności przeprowadzania obliczeń własnych Agencji.

W AE wnioskodawca wskazał, iż w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z częścią komparatorów (tj. TER i FD), w ramach AKL przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MAIC. Należy również zwrócić uwagę na brak długookresowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania OZA we wnioskowanej populacji. W związku z tym, wyniki AE wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz konwergencji.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania:

- przeprowadzono systematyczne testowanie modelu;
- przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów;
- przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.
- przetestowano czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej, uwzględnienie powyższych założeń dawało wyniki zgodne z oczekiwaniami.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przeprowadził ocenę zgodności modelowania z odnalezionymi danymi empirycznymi (Confavreaux 2014b). „W modelu mediany czasu do osiągnięcia EDSS równego co najmniej 4, 6 i 7 wynoszą odpowiednio 12, 14 i 23 lata od rozpoczęcia leczenia w programie. (...)” W odnalezionej publikacji mediany czasu do osiągnięcia EDSS wynoszące 4, 6 i 7 wynosiły odpowiednio 11,4, 23,1 oraz 33,1 lat. „(...) należy zauważyć, że mediana czasu do osiągnięcia EDSS  $\geq 4$  w modelu jest podobna do mediany w badaniu Confavreaux 2014. Jest to szczególnie istotne, gdyż zgodnie z opisem programu lekowego B.29 wraz z osiągnięciem przez chorego kolejnego stopnia EDSS tj. 5 następuje wykluczenie z programu lekowego.”

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono porównanie modelu AE wnioskodawcy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Model wnioskodawcy bazuje na strukturze modelu SchARR który został wykorzystany w analizach: HTA Plegridy, HTA Tecfidera a także NICE TA127. „W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych w których oceniano ozanimod, dlatego też nie jest możliwe porównanie wyników

opłacalności dla technologii wnioskowanej. (...) w celu walidacji konwergencji wykonano zestawienie wyników QALY osiągniętych przez komparatory ozanimodu w analizach ekonomicznych ocenianych w AOTMiT. Aby zachować porównywalność analiz ekonomicznych do zestawienia wybrano analizy ekonomiczne wykonane w oparciu o format modelu ScHARR, w których oceniano chorych na RRMS.” Opis przyjętych założeń dokonanych w celu dostosowania modelu wnioskodawcy do przeprowadzenia porównań z odnalezionymi analizami znajduje się w rozdz. 13.2. AE wnioskodawcy. Wszystkie analizy różniły się między sobą w zakresie osiągniętych wyników QALY. Wskazano, iż jest to spowodowane najprawdopodobniej różnicami w zestawach użyteczności i macierzach przejścia.

„Należy też zwrócić uwagę, że najwyższe QALY osiągnięto w analizach do wniosku dotyczącego leczenia w programie B.46 do którego kwalifikowani są chorzy z szybko postępującą postacią choroby lub po niepowodzeniu I linii leczenia. Jest to wynik nietypowy, gdyż należałoby oczekiwać, że chorzy w takim stanie klinicznym będą charakteryzować się gorszymi prognozami. (...) Na podstawie powyższego zestawienia nie wykazano, żadnych nietypowych odchyień dla wyników zdrowotnych w niniejszej analizie.”

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

### 5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że terapia OZA w porównaniu z komparatorami (INF, FD, TER) jest technologią [redacted]

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność OZA względem 2 komparatorów (FD i TER), a w związku z tym, koniecznością przeprowadzenia porównań pośrednich. Ponadto, brak badań długookresowych dla OZA również wiąże się z ograniczeniem ich wiarygodności AE wnioskodawcy.

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których oceniano by wnioskowaną technologię lekową. Działanie modelu zweryfikowano w oparciu o dane literaturowe i uzyskane wyniki dotyczące tempa progresji EDSS były zbieżne.

Należy także zwrócić uwagę, iż aktualnie w Agencji trwają prace nad wnioskiem refundacyjnym dotyczącym innego leku, który ma być stosowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zeposia (ozanimod, OZA) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny), tożsamej z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta). Wnioskodawca powołał się na zapis zgodny z art. 14 Ustawy o świadczeniach. W związku z powyższym, w niniejszej AWA przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ (płatnika publicznego).

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2021 roku do sierpnia 2023 roku.

W AWB wnioskodawcy rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z wykazem leków refundowanych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie.

W analizie uwzględniono finansowanie niniejszej technologii medycznej w nowej grupie limitowej, ponieważ nie można jej zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych (zgodnie z art. 15 Ustawy o refundacji). Wg wnioskodawcy objęcie refundacją ozanimodu może nastąpić tylko na drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Pełne uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla ozanimodu znajduje się w rozdziale 8.1. AWB wnioskodawcy.

W ramach analizy wrażliwości testowano parametry, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która oceniała wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej (analiza scenariuszy), m.in. w ramach analizy wrażliwości testowano szereg alternatywnych parametrów związanych z oszacowaniem ARR –testowano alternatywne rozkłady EDSS w momencie rozpoczęcia leczenia, alternatywne wartości dla ARR dla naturalnego przebiegu choroby w zależności od EDSS, czy założenia dotyczące wpływu poszczególnych leków na ARR. Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano także alternatywne wartości dla kosztu drugiej linii leczenia.

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2016.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Produkt leczniczy Zeposia jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) w okresie aktywności choroby co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych<sup>13</sup>. Wg szacunkowych obliczeń wnioskodawcy w Polsce liczba dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) wynosi około 27-28 tys. osób. Wartość została oszacowana na podstawie danych MSIF (ang. Multiple Sclerosis International Federation, Międzynarodowa Federacja Stwardnienia Rozsianego) – liczba chorych w Polsce cierpiących na stwardnienie rozsiane, danych GUS (Główny Urząd Statystyczny) – chorobowość, publikacji Broła 2016, danych NFZ – liczba

<sup>13</sup> Źródło: ChPL Zeposia [aktualizacja 26.10.2020 r.]

pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: G35 (stwardnienie rozsiane) oraz historycznych analiz HTA dotyczących produktu leczniczego Mavenclad (rozpowszechnienie postaci choroby RRMS).

Liczebność populacji docelowej ograniczono do chorych, którzy faktycznie mogą rozpocząć leczenie produktem leczniczym Zeposia w horyzoncie analizy wpływu na budżet, tzn. do:

- chorych, którzy będą zakwalifikowani do programu lekowego (tzw. nowi chorzy);
- chorych, którzy są już leczeni w programie lekowym i będą zmieniać leczenie na wnioskowaną technologię.

W ostatecznych obliczeniach populacji docelowej wykorzystano poniższe dane:

- trend historyczny kształtowania się liczby pacjentów w programie lekowym B.29;

Analizę historycznego trendu wnioskodawca oparł na danych pozyskanych z następujących źródeł: ze sprawozdań z działalności NFZ z lat 2013-2019, danych na temat programu lekowego udostępnionych przez NFZ i opublikowanych w analizach weryfikacyjnych lub materiałach do oceny technologii medycznych stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego (Gilenia, Extavia) oraz danych z oficjalnych stron MZ BASiW (Baza Analiz Systemowych i Wdrożeńowych MZ) i NFZ [api.nfz.gov]. Na podstawie powyższych danych wnioskodawca wyznaczył: odsetek pacjentów zmieniających terapię, odsetek pacjentów wykluczonych z programu lekowego oraz liczbę nowych chorych włączanych do programu lekowego.

- odsetek pacjentów zmieniających leczenie w ramach programu lekowego B.29;

Wnioskodawca zapisał w AWB „odsetek chorych zmieniających leczenie w ramach programu lekowego wynosi średnio 10%. Od 1 września 2020 roku zaczął obowiązywać opis programu lekowego, który zawiera uproszczone kryteria kwalifikacji i zliberalizowane kryteria zmiany terapii”. W celu wyrażenia w kategoriach liczbowych wpływu tych zmian na liczbę chorych wykorzystano opinie ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę. Ankietowani klinicyści oszacowali odsetek pacjentów zmieniający leczenie w ramach programu lekowego B.29 – wskazując, że najprawdopodobniej nastąpi wzrost tego odsetka do 15% i 20% w ciągu dwóch lat. Niepewność oszacowań oceniono od 10% do 30%. Na podstawie danych zebranych od ankietowanych ekspertów opracowano 3 warianty założeń dotyczących odsetka pacjentów zmieniających leczenie, które przyjęto w wariantach minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym AWB wnioskodawcy. W wariantach minimalnym wnioskodawca przyjął, że nie nastąpi zmiana odsetka względem tendencji historycznej (10%), w wariantach prawdopodobnym uwzględniono tempo wzrostu sugerowane przez ekspertów-klinicystów (15% w 1 roku i 20% w drugim roku) jako najbardziej prawdopodobne, natomiast w wariantach maksymalnym uwzględniono najwyższą wartość rozważaną przez ekspertów (30%).

- wpływ pandemii COVID-19 na system ochrony zdrowia;

Korektę naliczono każdego roku, ze względu na fakt, że obecnie nie wiadomo, kiedy zakończy się pandemia. Poza opiniami ekspertów wnioskodawca posłużył się także danymi ze Sprawozdania NFZ za II kwartał 2020 roku, które porównano z danymi z analogicznych okresów z lat poprzednich. Na podstawie powyższych danych wnioskodawca zwrócił uwagę, iż w okresie styczeń-czerwiec 2020 rozliczono mniej świadczeń („Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego”) niż w analogicznym okresie 2017 roku.

Liczebność populacji docelowej oszacowano ostatecznie jako sumę:

- liczby nowych pacjentów włączanych do programu lekowego (oszacowana na podstawie danych historycznych z uwzględnieniem założeń dotyczących wpływu COVID) oraz
- liczby pacjentów zmieniających leczenie, z wśród aktualnie leczonych w PL (oszacowana na podstawie danych historycznych z uwzględnieniem założeń dotyczących przepływu pacjentów między terapiami).

Oszacowanie populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, przeprowadzono na podstawie prognozowanych udziałów technologii wnioskowanej w populacji docelowej oraz wielkości populacji docelowej.

Udziały OZA zostały ustalone na podstawie historycznych danych NFZ dotyczących przepływu pacjentów między terapiami w PL B.29, z uwzględnieniem trendu wzrostowego dla leków podawanych doustnie (do tej grupy należy OZA) [redacted].

Zestawienie udziałów poszczególnych terapii stosowanych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym oraz nowym, które zaczerpnięto z modelu wnioskodawcy, przedstawiono w poniższych tabelach. Stanowią one obliczenia własne wnioskodawcy

**Tabela 54. Dane wejściowe – rozpowszechnienie opcji terapeutycznych, scenariusz istniejący**

| Podgrupa           | OZA | GA  | IFN 1a 30 | IFN 1a 44 | IFN 1b | PEG | TER | FD  |
|--------------------|-----|-----|-----------|-----------|--------|-----|-----|-----|
| <b>Nowi</b>        | 0%  | 11% | 7%        | 16%       | 3%     | 12% | 6%  | 44% |
| <b>Zmieniający</b> | 0%  | 11% | 7%        | 16%       | 3%     | 12% | 6%  | 44% |

OZA – ozanimod, GA – octan glatirameru, IFN 1a 30 – interferon beta-1a w dawce 30 µg, IFN 1a 44 – interferon beta-1a w dawce 44 µg, IFN 1b – interferon beta-1b, PEG – peginterferon beta-1a, TER – teryflunomid, FD – fumaran dimetylu

**Tabela 55. Dane wejściowe – rozpowszechnienie opcji terapeutycznych, scenariusz nowy**

| Podgrupa                | OZA | GA  | IFN 1a 30 | IFN 1a 44 | IFN 1b | PEG | TER | FD  |
|-------------------------|-----|-----|-----------|-----------|--------|-----|-----|-----|
| <b>1 rok refundacji</b> |     |     |           |           |        |     |     |     |
| <b>Nowi</b>             | 24% | 9%  | 5%        | 12%       | 2%     | 9%  | 4%  | 34% |
| <b>Zmieniający</b>      | 24% | 9%  | 5%        | 12%       | 2%     | 9%  | 4%  | 34% |
| <b>2 rok refundacji</b> |     |     |           |           |        |     |     |     |
| <b>Nowi</b>             | 16% | 10% | 6%        | 14%       | 2%     | 10% | 5%  | 37% |
| <b>Zmieniający</b>      | 16% | 10% | 6%        | 14%       | 2%     | 10% | 5%  | 37% |

OZA – ozanimod, GA – octan glatirameru, IFN 1a 30 – interferon beta-1a w dawce 30 µg, IFN 1a 44 – interferon beta-1a w dawce 44 µg, IFN 1b – interferon beta-1b, PEG – peginterferon beta-1a, TER – teryflunomid, FD – fumaran dimetylu

W AWB wnioskodawcy podano, iż schemat dawkowania ozanimodu [redacted] określono na podstawie dawkowania zgodnego z charakterystykami produktów leczniczych. Zestawienie schematów leczenia przedstawiono w tabeli 23., w rozdziale 2.6.2. AWB wnioskodawcy.

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty rzutów choroby;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty drugiej linii leczenia.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty niepełnosprawności oraz koszt SPMS (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego), wnioskodawca uznał za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) wg wnioskodawcy nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Koszty i założenia z nimi związane zaczerpnięto z analizy ekonomicznej wnioskodawcy (patrz rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA). Dodatkowo z uwagi na uwzględnienie w niniejszej analizie technologii alternatywnych nieuwzględnionych w analizie ekonomicznej<sup>15</sup> (interferonu beta-1a w dawce 44 µg, peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru) koszty ich stosowania określono *de novo*. Wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące, zdefiniowane jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja   | I rok | II rok |
|---|-------|--------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (minimalne – maksymalne)                   |       |        |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana                      |       |        |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (minimalne – maksymalne) |       |        |

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego

| Kategoria kosztów                                  | Perspektywa NFZ bez RSS [mln PLN] |        | Perspektywa NFZ z RSS [mln PLN] |        |
|--|-----------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
|  | I rok                             | II rok | I rok                           | II rok |
| <b>Scenariusz istniejący</b>                       |                                   |        |                                 |        |
| Koszty OZA (minimalne – maksymalne)                |                                   |        |                                 |        |
| Koszty sumaryczne (minimalne – maksymalne)         |                                   |        |                                 |        |
| <b>Scenariusz nowy</b>                             |                                   |        |                                 |        |
| Koszty wnioskowanego leku (minimalne – maksymalne) |                                   |        |                                 |        |
| Koszty sumaryczne (minimalne – maksymalne)         |                                   |        |                                 |        |
| <b>Koszty inkrementalne</b>                        |                                   |        |                                 |        |
| Koszty wnioskowanego leku (minimalne – maksymalne) |                                   |        |                                 |        |
| Koszty sumaryczne (minimalne – maksymalne)         |                                   |        |                                 |        |

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

<sup>15</sup> **Komentarz Analityka Agencji:** tj., pozostałych (poza wskazanymi przez wnioskodawcę komparatorami) leków dostępnych w programie lekowym B.29.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 58. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr   | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego  |
|--|----------------------------|---|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?   | TAK                        | Prognozując liczebność populacji wnioskodawca wykorzystywał różne źródła danych historycznych (dane NFZ, dane z analiz weryfikacyjnych Agencji, dotyczących podobnego problemu zdrowotnego), co wpływa na niepewność tych oszacowań. Porównanie danych wnioskodawcy z otrzymanymi przez Agencję danymi od ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, pozwala na jednoznaczną ocenę poprawności przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań (porównywalne oszacowania liczebności populacji) (patrz rozdz. 6.3.1. AWA).  |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?  | TAK                        | Wnioskodawca powołał się na zapisy w wytycznych Agencji oraz ustawy refundacyjnej, według której pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.   |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK                        | -   |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?   | ?                          | Na dzień złożenia wniosku założenia zostały przyjęte poprawnie, natomiast określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez ozanimod nie jest możliwe.<br>Na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję można wnioskować, że w przypadku objęcia refundacją OZA będzie stosowany u od 15 do 20% pacjentów.  |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?   | NIE                        | W przedstawionych przez wnioskodawcę założeniach oraz w analizach: klinicznej oraz ekonomicznej komparatory dla ozanimodu stanowiły: <ul style="list-style-type: none"> <li>interferon beta-1a w dawce 30 µg/0,5 ml raz w tygodniu, i.m.;</li> <li>fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę, p.o.;</li> <li>teryflunomid w dawce 14 mg/d, p.o.</li> </ul> natomiast dla AWB uwzględniono wszystkie leki dostępne w programie lekowym B.29. – octan glatirameru, interferon beta-1a w dawce 44 µg, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a oraz wspomniane powyżej: interferon beta-1a w dawce 30 µg, fumaran dimetylu i teryflunomid.<br>Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla uwzględnienia w AWB większej liczby komparatorów niż w AKL i AE.<br>Uwzględnione w analizach wnioskodawcy komparatory są prawidłowe – spełniają wymagania ustawowe oraz wskazane w wytycznych HTA. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?  | ?                          | Na podstawie danych zawartych w analizie wnioskodawcy oraz otrzymanych opinii ekspertów nie można jednoznacznie stwierdzić jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku. Tym bardziej, że aktualnie toczy się postępowania ws. refundacji innych leków w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.   |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?   | TAK                        | Zadeklarowana we wniosku roczna wiekość dostaw, w przypadku objęcia refundacją ozanimodu pokrywa zapotrzebowanie wskazane w wariantach podstawowym (a także minimalnym oraz maksymalnym) analizy wnioskodawcy.  |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?   | TAK                        | Lek będzie dostępny dla pacjenta bezpłatnie, w ramach programu lekowego.  |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?   | TAK                        | Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach nowo utworzonej odrębnej grupy limitowej.  |

| Parametr   | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego              |         |           |           |
|--|----------------------------|-------------------------------------|---------|-----------|-----------|
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK                        | Przeprowadzono analizę wrażliwości. | analizę | wariantów | skrajnych |

### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 6. AWB wnioskodawcy):

- „Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych ze sprawozdań NFZ dotyczących liczby chorych leczonych w ramach programu B.29. Wykorzystanie danych historycznych wiąże się jednak z ograniczeniem, gdyż po pierwsze od września 2020 roku obowiązuje nowy opis programu lekowego ze zmienionymi kryteriami kwalifikacji i zmiany leczenia, a po drugie z uwagi na trwającą obecnie pandemię wirusa Sars-Cov-2. W związku z powyższym analizę trendu historycznego wsparto informacjami uzyskanymi od ekspertów-klinicystów.”
- „Na podstawie dostępnych danych można wnioskować, że w populacji docelowej, zdefiniowanej jako nowi pacjenci lub pacjenci zmieniający terapię, dominujący udział w rynku muszą mieć leki doustne takie jak fumaran dimetylu i teryflunomid. Na podstawie dostępnych danych nie można jednak wyznaczyć jednoznacznie udziałów leków stosowanych w programie B.29, dlatego w niniejszej analizie wyznaczono kilka prognoz udziałów w rynku, tak aby uzyskać prognozy odpowiadające założeniom *a priori*. W analizie wrażliwości testowano alternatywne prognozy udziałów w rynku. W wariantach tych wnioskowanie z analizy nie uległo zmianie.”
- „W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. (**Komentarz analityka Agencji:** w AWB wnioskodawcy) Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie produkt leczniczy Zeposia 0,23/0,46 mg. w związku z tym, że koszt leczenia ozanimodem w przeliczeniu na tabletkę jest stały. Podejście takie jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji.”
- „Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365 dni.”

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Niepewne jest oszacowanie liczby pacjentów z populacji docelowej, które wykonano na podstawie kompilacji danych z różnych źródeł (dane NFZ, [redacted], prognozy zużycia leków, dane z analiz weryfikacyjnych Agencji dla innych leków w zbliżonych wskazaniach). Łączenie różnych źródeł danych, które cechują się ograniczeniami może mieć wpływ na wiarygodność przedstawionych oszacowań.

Należy mieć również na uwadze, iż obecnie w Agencji toczy się postępowanie dla innego leku, który ma być stosowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego. Ewentualne objęcie refundacją innego leku, nad którym toczy się postępowanie, może spowodować zupełnie inny podział rynku pomiędzy dostępne technologie niż przedstawił to wnioskodawca.

Ponadto, w AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki niniejszej analizy (patrz także rozdz. 6.3. niniejszej AWA).

W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

#### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika (NFZ) i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością w podstawowej wersji AWB.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy. Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie. Niemniej jednak alternatywne wartości dotyczące udziałów ozanimodu oraz innych leków przeznaczonych do leczenia MS miały największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego (wyróżnione poniżej czcionką pogrubioną).

**Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej oraz wersji z RSS oraz bez RSS w mln złotych**

| Parametr   | Wynik inkrementalny w wariancie prawdopodobnym (minimalnym – maksymalnym) |        |         |        |
|--|---|--------|---------|--------|
|  | z RSS   |        | bez RSS |        |
|  | I rok   | II rok | I rok   | II rok |
| Analiza podstawowa   |   |        |         |        |
| Liczba rzutów w trakcie naturalnego przebiegu choroby (dane z analizy ekonomicznej ocenianej w AOTMiT dla leku Mavenclad)  |   |        |         |        |
| Początkowy rozkład EDSS (dane z analizy ekonomicznej ocenianej w AOTMiT dla leku Tecfidera)  |   |        |         |        |
| Początkowy rozkład EDSS (dane z analizy ekonomicznej ocenianej w AOTMiT dla leku Mavenclad)  |   |        |         |        |
| Koszt podania leków w ramach programu lekowego (wartość 6,00)  |   |        |         |        |
| Prognoza udziałów leków MS (odsetek chorych przechodzących na FD jest dwa razy większy niż odsetek chorych przechodzących na TER i równy sumie odsetków chorych przechodzących na pozostałe terapie) |   |        |         |        |
| Prognoza udziałów leków MS (odsetek chorych przechodzących na FD i TER jest jednakowy)   |   |        |         |        |
| Udziały OZA (alternatywne udziały OZA w rynku leków)   |   |        |         |        |
| Udziały OZA (alternatywne udziały OZA w rynku leków)   |   |        |         |        |
| RR OZA vs IFN (wartość minimalna)  |   |        |         |        |
| RR OZA vs IFN (wartość maksymalna)   |   |        |         |        |
| RR OZA vs TER (wartość minimalna)  |   |        |         |        |
| RR OZA vs TER (wartość maksymalna)   |   |        |         |        |
| RR OZA vs FD (wartość minimalna)   |   |        |         |        |
| RR OZA vs FD (wartość maksymalna)  |   |        |         |        |
| RR IFN vs BSC (wartość 0,68)   |   |        |         |        |
| ARR IFN (wartość 0,61)   |   |        |         |        |
| ARR BSC (wartość 0,90)   |   |        |         |        |
| Koszt drugiej linii leczenia (wartość minimalna)   |   |        |         |        |
| Koszt drugiej linii leczenia (wartość maksymalna)  |   |        |         |        |

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.


## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w każdej z rozpatrywanych perspektyw i bez względu na zastosowanie RSS. Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków, opartego głównie na opiniach ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę i historycznych danych NFZ. Należy zaznaczyć jednocześnie, że to alternatywne wartości dotyczące udziałów ozanimodu w analizie wrażliwości wnioskodawcy miały największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego. Należy mieć również na uwadze, iż obecnie w Agencji toczy się postępowanie refundacyjne dla innego leku, który ma być stosowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego. Ewentualne objęcie refundacją w najbliższym czasie innego leku, może spowodować zupełnie inny podział rynku pomiędzy dostępne technologie niż przedstawił to wnioskodawca.



## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Celem analizy racjonalizacyjnej było „wskazanie takich rozwiązań, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o objęciu finansowaniem ze środków publicznych leku Zeposia (ozanimod, OZA) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego”.



Szczegółowy opis rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę, przedstawiono w rozdziale 3. oraz 4. analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspertka kliniczna ankietowana przez Agencję, prof. Alina Kułakowska, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii, w ramach uwag do programu lekowego zgłosiła wątpliwości odnoszące się do czasu leczenia w programie i kryteriów kontynuacji leczenia w programie. Wskazała, iż

- „kryteria nieskuteczności leczenia lekami I linii [redacted] wymagają złagodzenia” oraz
- „kryteria nieskuteczności leczenia lekami I linii [redacted], które warunkują kontynuację leczenia, wymagają złagodzenia”.

Nie przedstawiła natomiast szczegółowej propozycji zmian w powyższych kwestiach.

Natomiast zgodnie z opinią, prof. Haliny Bartosik-Psujek, Prezes Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii PTN, „kryterium nieskuteczności leczenia lekami I linii powinno być zmienione na:

- a) co najmniej 1 rzut w poprzednim roku podczas leczenia i
- b) w badaniu MRI:
  - a. co najmniej 1 zmiana T1 Gd(+), lub
  - b. 2 lub więcej nowe zmiany w sekwencji T2.”

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) we wskazaniu stwardnienie rozsiane przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE);
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC);
- Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG);
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> (NCPE);
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH);
- Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS);
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> (G-BA) oraz <https://www.iqwig.de/> (IQWiG);
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 9.04.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Zeposia, ozanimod, multiple sclerosis, sclerosis multiplex, disseminated sclerosis, MS*. Wyszukiwano dokumenty opublikowane w języku angielskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkową. Zwrócono w niej uwagę na wykazanie znacznie większej poprawy wskaźnika nawrotów po terapii ozanimodem w porównaniu do innych terapii modyfikujących leczenie.

Odnaleziono również informację o wyłączeniu z dniem 23.05.2010 r. z finansowania produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) przez AWMSG powołując się na ocenę NICE (**komentarz analityka Agencji**: aktualnie trwają prace nad rekomendacją NICE dotyczącą ozanimodu – patrz informacje pod poniższą tabelą).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 60. Rekomendacje refundacyjne dla leku Zeposia (ozanimod)**

| Organizacja, rok             | Wskazanie   | Treść i uzasadnienie   |
|------------------------------|---|--|
| <b>SMC 2021</b><br>(Szkocja) | rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (RRMS) u dorosłych pacjentów z chorobą aktywną, manifestującą się poprzez cechy kliniczne lub obrazowe | <b>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</b><br><b>Uzasadnienie:</b> W dwóch badaniach III fazy (porównanie: ozanimod vs INF beta-1a) ozanimod wykazał znacznie większe zmniejszenie rocznego wskaźnika nawrotów w porównaniu z innym leczeniem modyfikującym u pacjentów z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego.<br>W dokumencie wskazano, iż pozytywna rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonej umowy zawartej przez NHSScotland Patient Access Scheme (PAS), dotyczącej efektywności kosztowej i ceny ozanimodu. |
| <b>AWMSG 2020</b><br>(Walia) |   | <b>Informacja o wyłączeniu</b> z dniem 23.05.2020 r. produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) z leczenia dorosłych pacjentów z RRMS, powołując się na ocenę NICE oraz spełnienie przez oceniany produkt kryteriów wyłączenia AWMSG.   |

Ponadto, odnaleziono informacje na stronach:

- NICE o trwających pracach obejmujących ocenę kliniczną i ekonomiczną ozanimodu w leczeniu nawracającego stwardnienia rozsianego, jako oczekiwaną datę publikacji rekomendacji wskazano 30.06.2021 r. [NICE 2021];
- NCPE o zaleceniu przeprowadzenia pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności ozanimodu we wskazaniu rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (RRMS) u dorosłych pacjentów z chorobą aktywną, manifestującą się poprzez cechy kliniczne lub obrazowe, w porównaniu z obecnym standardem opieki [NCPE 2021];
- CADTH o rozpoczęciu prac nad oceną ozanimodu we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) [CADTH 2020].

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 61. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo         | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Austria         | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Belgia          | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Bułgaria        | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Chorwacja       | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Cypr            | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Czechy          | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Dania           | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Estonia         | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Finlandia       | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Francja         | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Grecja          | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Hiszpania       | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Holandia        | 100%              | brak ograniczeń                   | nie                          |
| Irlandia        | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Islandia        | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Liechtenstein   | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Litwa           | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Luksemburg      | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Łotwa           | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Malta           | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Niemcy          | 100%              | brak ograniczeń                   | nie                          |
| Norwegia        | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Portugalia      | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Rumunia         | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Słowacja        | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Słowenia        | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Szwajcaria      | 100%              | brak ograniczeń                   | nie                          |
| Szwecja         | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Węgry           | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Wielka Brytania | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |
| Włochy          | nie dotyczy       | nie dotyczy                       | nie dotyczy                  |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Zeposia (ozanimod) (w postaci kapsułek twardych: á 0,23 mg + 0,46 mg oraz á 0,92 mg) jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. We wszystkich tych krajach finansowanie leku Zeposia nie zostało ograniczone. W żadnym kraju nie zastosowano instrumentów podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7 kaps., kod EAN: 07640133688220 oraz Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,92 mg, 28 kaps., kod EAN: 07640133688237, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Niniejsza technologia lekowa jest po raz pierwszy oceniana przez Agencję.

### Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis, MS) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wieloogniskowym i rozsianym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów. Charakterystyczną patologiczną cechą MS są okołozłotne zmiany zapalne, prowadzące do tworzenia się blaszek demielinizacyjnych (odczyn zapalny wokół ogniska rozpadu mieliny). W wyniku zapaleń dochodzi do uszkodzenia oligodendrocytów oraz demielinizacji. We wczesnych stadiach aksony są nienaruszone, zmienia się to wraz z postępem choroby, podczas którego następują nieodwracalne ich uszkodzenia.

Wyróżnia się 4 postacie stwardnienia rozsianego. Populację docelową stanowią pacjenci z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS), charakteryzującym się następującymi po sobie rzutami i remisjami oraz stabilnym stanem neurologicznym w okresie remisji. Rzuty mogą występować średnio 0,4-1,2/rok, w początkowej fazie choroby mogą ustępować całkowicie, wraz z jej postępem nasilają się. W RRMS dominuje tzw. „zmiana patologiczna klasyczna czynna” (ang. classcal active lesion) z głębokim zapaleniem limfocytarnym. Jest to najczęściej występująca postać (85% przypadków).

Liczba osób dotkniętych MS w Polsce wynosi około 45 tysięcy, co stanowi 110-115 zachorowań na 100 000 mieszkańców. Co roku odnotowuje się ok. 2 000 nowych zachorowań. Najczęściej chorują osoby w wieku 20-40 lat. Pacjenci z RRMS stanowią w przybliżeniu 85% wszystkich chorych na MS, zachorowalność w Polsce na RRMS wynosi więc około 38 250 przypadków.

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby, rokowanie jest trudne do określenia. Najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, z długimi okresami remisji.

MS skraca długość życia średnio o 6-7 lat. Śmierć może nastąpić w wyniku powikłań chorobowych związanych z objawami neurologicznymi i unieruchomieniem.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory uwzględniono interferon beta-1a, fumaran dimetylu oraz teryflunomid. Wybrane alternatywne technologie lekowe są rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego oraz są refundowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu:

- SUNBEAM (Comi 2019) – badanie RCT III fazy, w którym porównywano OZA z interferonem beta-1a;
- RADIANCE B (Cohen 2019b) – badanie RCT III fazy, w którym również porównywano OZA z interferonem beta-1a;
- RADIANCE A (Cohen 2019a) – badanie RCT II fazy, w którym porównywano terapię OZA w różnych dawkach (0,46 mg/d i 0,92 mg/d) oraz placebo; po 24 mies. rozpoczęła się druga część badania – zaślepienie 2-letnie rozszerzenie badania: uczestnicy pierwotnie przydzieleni losowo do grup OZA kontynuowali przydzieloną im dawkę, a chorzy, którym pierwotnie podawano PLC, losowo przydzielono do grupy otrzymującej OZA 0,46 mg lub 0,92 mg. W AKL wnioskodawcy uwzględniono dane z fazy przedłużonej badania RADIANCE A.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami (tj. fumaranem dimetylu (FD)

i teryflunomidem (TER)), w AKL wnioskodawcy przedstawiono „wyniki porównań pośrednich OZA vs FD i OZA vs TER pochodzące z analizy MAIC (opisanej w: Cohan 2021, BMS 2020 (dane niepublikowane)).

Ponadto, do AKL wnioskodawcy włączono otwarte badanie DAYBREAK, oceniające długookresową skuteczność i bezpieczeństwo terapii ozanimodem oraz 3 przeglądy systematyczne (Sun 2020, Derfuss 2020, Tencer 2019).

#### OZA vs IFN beta-1a – porównanie bezpośrednie

Zarówno w badaniu SUNBEAM i RADIANCE B wykazano istotnie statystycznie mniejszą wartość ARR w grupach stosujących OZA 0,92 mg w porównaniu z grupami otrzymującymi INF beta-1a: w badaniu SUNBEAM RR=0,52 (w 56,9 tyg. okresie obserwacji), a w badaniu RADIANCE B: RR=0,62 (w 104 tyg. okresie obserwacji). W badaniu SUNBEAM redukcja ARR w porównaniu z IFN beta-1a po 56,9 tyg. terapii wynosiła ok. 48%, natomiast w badaniu RADIANCE B redukcja ARR po 24 mies. leczenia wynosiła ok. 38%. Również analizy przeprowadzone w podgrupach, w podziale uwzględniającym region pochodzenia, liczbę rzutów w poprzednim roku, brak lub obecność ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd na początku badania oraz wynik EDSS na początku badania, w obu badaniach wykazały przewagę OZA 0,92 mg nad INF beta-1a. Jedynie w badaniu SUNBEAM, w podgrupie z EDSS na początku badania > 3,5 różnica w ARR dla porównania OZA 0,92 mg vs INF beta-1a nie wykazała istotności statystycznej.

W obu badaniach, SUNBEAM (okres obserwacji: 56,9 tyg.) i RADIANCE B (okres obserwacji: 104 tyg.) różnica między OZA 0,92 mg a INF beta-1a w ocenie nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej (odpowiednio: SUNBEAM: RR=0,52; RADIANCE B: RR=0,58). W badaniu SUNBEAM redukcja liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych po 56,9 tyg. terapii OZA 0,92 mg wynosiła ok. 48%, natomiast w badaniu RADIANCE B po 24 mies. leczenia wynosiła ok. 42%. Analiza w podgrupach, w obu badaniach, wykazała istotną statystycznie przewagę OZA 0,92 mg nad INF beta-1a dla większości ocenianych podgrup (w tym dla podgrupy z regionu pochodzenia: Europa Wschodnia, obejmującego Polskę). Jedynie w odniesieniu do podgrupy z regionu pochodzenia innego niż Europa Wschodnia (badanie SUNBEAM i RADIANCE B) oraz pacjentów z wyjściowym EDSS > 3,5 (badanie SUNBEAM) różnice między OZA 0,92 mg a INF beta-1a nie były istotne statystycznie.

Zarówno w badaniu SUNBEAM i RADIANCE B dla porównania OZA 0,92 mg vs INF beta-1a różnica między porównywanymi interwencjami w odniesieniu do oceny nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinem była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej (SUNBEAM: RR=0,37; RADIANCE B: RR=0,47). W badaniu SUNBEAM redukcja liczby pojawiających się nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd po 56,9 tyg. terapii wynosiła ok. 63%, natomiast w badaniu RADIANCE B po 24 mies. leczenia wynosiła ok. 53%. W obu badaniach, w większości analizowanych podgrup również wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść OZA 0,92 mg, wyjątek stanowiły podgrupy pacjentów z innego regionu pochodzenia niż Europa Wschodnia (SUNBEAM, RADIANCE B) oraz pacjenci bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd na początku badania (RADIANCE B). Ponadto, w badaniu SUNBEAM nie przedstawiono wyników dla podgrupy z EDSS > 3,5 na początku badania.

Wyniki odnoszące się do progresji niesprawności potwierdzonej po 3 miesiącach (CDP 3m) dla porównania OZA 0,92 mg vs INF beta-1a były rozbieżne między badaniami SUNBEAM i RADIANCE B. W badaniu SUNBEAM wykazano, iż CDP 3m stwierdzono u większego odsetka w grupie OZA 0,92 mg niż w grupie INF beta-1a, natomiast wyniki badania RADIANCE B wskazały, iż w grupie badanej odsetek ten był wyższy niż w grupie komparatora. W obu badaniach różnice między porównywanymi grupami nie były istotne statystycznie. Analiza zbiorcza badań SUNBEAM i RADIANCE B przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, iż w porównywanym grupach (OZA 0,92 mg vs INF beta-1a) podobny odsetek chorych doświadczył progresji niepełnosprawności, a różnice nie były istotne statystycznie.

W obu badaniach (SUNBEAM i RADIANCE B) wykazano, iż progresję niesprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (CDP 6m) stwierdzono u większego odsetka pacjentów otrzymujących terapię OZA 0,92 mg niż leczonych INF beta-1a, jednakże różnice nie były istotne statystycznie. Analiza zbiorcza badań SUNBEAM i RADIANCE B przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, iż w porównywanym grupach (OZA 0,92 mg vs INF beta-1a) podobny odsetek chorych doświadczył progresji niepełnosprawności, a różnice nie były istotne statystycznie.

W badaniach SUNBEAM i RADIANCE B analizowano zmianę objętości mózgu, zmianę objętości istoty szarej mózgu oraz zmianę objętości wzgórza wyrażoną jako średnia lub mediana. W obu badaniach (SUNBEAM i RADIANCE B) wykazano mniejszą redukcję objętości mózgu, istoty szarej mózgu oraz wzgórza względem wartości początkowych w grupach stosujących OZA 0,92 mg niż w grupach otrzymujących INF beta-1a. W obu badaniach wszystkie wykazane różnice dla tych punktów końcowych były istotne statystycznie.

W obu badaniach wykazano, iż w grupie OZA 0,92 mg brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd stwierdzono u większego odsetka pacjentów niż w grupie komparatora. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

W obu badaniach (SUNBEAM i RADIANCE B) ocena zmian w kwestionariuszu MSFC nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (OZA 0,92 mg vs INF beta-1a). Natomiast w badaniu SUNBEAM, w 56,9 tyg. okresie obserwacji, wykazano istotną statystycznie różnicę między grupą OZA 0,92 mg a grupą IFN beta-1a na korzyść grupy badanej w zakresie poprawy punktacji w skali SDMT.

#### OZA vs FD – porównanie pośrednie MAIC

Na podstawie oszacowań przeprowadzonych w ramach analizy MAIC, [REDAKTOWANE], w grupie OZA 0,92 mg stwierdzono mniejszy roczny wskaźnik rzutów choroby niż w grupie FD, a różnica była istotna statystycznie. Również różnica między OZA 0,92 mg a FD w ocenie częstości rzutów choroby w trakcie trwania leczenia, [REDAKTOWANE] okresie obserwacji, była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Oszacowania dla porównania OZA 0,92 mg vs FD, przedstawione w analizie MAIC w postaci hazardu względnego, wykazały, iż stosowanie OZA 0,92 mg, w 56,9 tyg. okresie obserwacji wiązało się z istotnie statystycznie zmniejszonym ryzykiem progresji niesprawności potwierdzonej po 3 miesiącach. [REDAKTOWANE]

Częstość występowania CDP 6m, [REDAKTOWANE] u pacjentów stosujących przyjmujących OZA 0,92 mg [REDAKTOWANE] CDP 6m u pacjentów stosujących FD.

#### OZA vs TER – porównanie pośrednie MAIC

Na podstawie oszacowań przeprowadzonych w ramach analizy MAIC, [REDAKTOWANE], w grupie OZA 0,92 mg stwierdzono [REDAKTOWANE] roczny wskaźnik rzutów choroby niż w grupie TER, [REDAKTOWANE]. Częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia w przypadku analizy niezakotwiczonej, w grupie OZA 0,92 mg była [REDAKTOWANE] niż w grupie TER, [REDAKTOWANE]. Natomiast w przypadku analizy zakotwiczonej, różnice między grupami [REDAKTOWANE].

Oszacowania dla porównania OZA 0,92 mg vs TER, przedstawione w analizie MAIC w postaci hazardu względnego, wykazały, iż stosowanie OZA 0,92 mg, [REDAKTOWANE] ryzykiem CDP 3m. Natomiast oszacowania przedstawione w postaci ilorazu szans oraz oszacowania [REDAKTOWANE].

Częstość występowania CDP 6m, [REDAKTOWANE], u pacjentów stosujących przyjmujących OZA 0,92 mg [REDAKTOWANE] od częstości występowania CDP 6m u pacjentów stosujących TER.

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### OZA vs IFN beta-1a – porównanie bezpośrednie

W badaniach SUNBEAM i RADIANCE B nie zareportowano wystąpienia żadnego zgonu podczas okresów obserwacji (wynoszących odpowiednio 56,9 tyg. i 104 tyg.).

W obu badaniach (SUNBEAM, RADIANCE B) wydarzenia niepożądane istotnie statystycznie rzadziej występowały u pacjentów stosujących terapię OZA 0,92 mg niż przyjmujących INF beta-1a (odpowiednio: SUNBEAM: OR=0,48, RD=-0,16, NNT=6; RADIANCE B: OR=0,61, RD=-0,08, NNT=13). Również AEs o ciężkim (ang. severe adverse events) nasileniu raportowano rzadziej w grupie OZA 0,92 mg niż z grupie INF beta-1a, jednakże różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Najczęściej występującymi AEs (u > 10% pacjentów w którejkolwiek grupie) były zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (RADIANCE B: OZA 0,92 mg: 16% vs INF beta-1a: 11%, różnica istotna statystycznie, NNH=20), ból głowy (RADIANCE B: OZA 0,92 mg: 10% vs INF beta-1a: 12%, różnica nieistotna statystycznie) oraz objawy grypopochodne (SUNBEAM: OZA 0,92 mg: 4% vs INF beta-1a: 51%, różnica istotna statystycznie, NNT=2; RADIANCE B: OZA 0,92 mg: 6% vs INF beta-1a: 49%, różnica istotna statystycznie, NNT=2). Ponadto, w grupie OZA 0,92 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie INF beta-1a raportowano wirusowe zakażenie dróg oddechowych (SUNBEAM: OZA 0,92 mg: 3% vs INF beta-1a: 1%, NNH=33), nadciśnienie ortostatyczne (SUNBEAM: OZA 0,92 mg: 2% vs INF beta-1a: 0,2%, NNH=50), podwyższone stężenie GGT (SUNBEAM: OZA

0,92 mg: 3% vs INF beta-1a: 0,4%, NNH=33; RADIANCE B: OZA 0,92 mg: 6% vs INF beta-1a: 2%, NNH=25) oraz zwiększenie masy ciała (RADIANCE B: OZA 0,92 mg: 1% vs INF beta-1a: 0%, NNH=100).

W obu badaniach z powodu występujących AEs terapię przerwało około 3% pacjentów leczonych OZA 0,92 mg i 4% pacjentów otrzymujących INF beta-1a, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W obu badaniach, ogółem ciężkie AEs (ang. serious adverse events) stwierdzono u podobnych odsetków pacjentów w porównywanych grupach (SUNBEAM: OZA 0,92 mg: 3% vs INF beta-1a: 3%; RADIANCE B: OZA 0,92 mg: 6% vs INF beta-1a: 6%), wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Poszczególne ciężkie AEs występowały, w obu badaniach, w porównywanych grupach występowały u pojedynczych pacjentów. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

#### OZA vs FD – porównanie pośrednie

Na podstawie przeprowadzonej analizy MAIC, stwierdzono, iż [redacted], terapia OZA 0,92 mg wiązała się [redacted] ryzykiem występowania AEs ogółem, ciężkich AEs oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia niż terapia FD.

#### OZA vs TER – porównanie pośrednie

Terapia OZA 0,92 mg wiązała się z [redacted] niż terapia TER. Różnice między OZA 0,92 mg a TER wykazane w analizie niezakotwiczonej [redacted].

#### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa: faza przedłużona (badanie RADIANCE A)

Podczas 2-letniego okresu obserwacji nie stwierdzono żadnego zgonu związanego z leczeniem. U 3,5% pacjentów zaobserwowano działania niepożądane, a AEs u 75,6%. W trakcie terapii OZA 0,92 mg zaraportowano u 7,3% pacjentów ciężkie AEs, a u 0,8% ciężkie AEs doprowadziły do przerwania leczenia.

#### Długookresowa ocena bezpieczeństwa ozanimodu: badanie DAYBREAK

W trakcie badania DAYBREAK stwierdzono 4 zgony, 2 z nich nie były związane z leczeniem, a pozostałe 2 uznano za prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem.

W populacji ogólnej badania u 5,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Zdarzenia niepożądane zaraportowano u 82% pacjentów. AEs o ciężkim nasileniu (ang. severe treatment-emergent adverse events) wystąpiły u 6%, a ciężkie AEs u 9,5%. Terapię OZA 0,92 mg w badaniu DAYBREAK z powodu AEs przerwało ogółem 2% pacjentów.

W populacji, która we wcześniejszych badaniach (SUNBEAM, RADIANCE B) stosowała OZA 0,92 mg, działania niepożądane wystąpiły u 3% pacjentów, a AEs u 67%. AEs o ciężkim nasileniu stwierdzono u 2,5%, natomiast u 2,6% zaraportowano wystąpienie ciężkich AEs. Z powodu AEs terapię OZA 0,92 mg przerwało 3% pacjentów wcześniej stosujących OZA 0,92 mg.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania w Polsce ozanimodu (Zeposia) w leczeniu dorosłych chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.

W ramach AE wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ. Przeprowadzono porównanie OZA z interferonem beta-1a w dawce 30 µg/0,5 ml raz w tygodniu, i.m., fumaranem dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę, p.o. oraz teryflunomidem w dawce 14 mg/d, p.o.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie **bez RSS**, stosowanie OZA w miejsce INF/TER/FD jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania **OZA vs INF** wyniósł [redacted], dla porównania **OZA vs TER** wyniósł [redacted], a dla porównania **OZA vs FD** wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie **z RSS**, [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej [redacted], oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku OZA, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego



o jakość, jest równy wysokości proggu<sup>16</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: (opakowanie ) oraz (opakowanie ).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej , oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku OZA, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: (opakowanie ) oraz (opakowanie ).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej , oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku OZA, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: (opakowanie ) oraz (opakowanie ).

W ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono randomizowane badania SUNBEAM oraz RADIANCE B (porównanie: OZA vs INF), w którym wykazano przewagę OZA nad komparatorem. W związku z tym, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny), tożsamej z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta). Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

Przeprowadzono także analizę wrażliwości. Przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulegało zmianie. Niemniej jednak alternatywne wartości dotyczące udziałów ozanimodu oraz innych leków przeznaczonych do leczenia MS miały największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków oraz leków, które mogą wejść do refundacji w najbliższym czasie, co ma największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję:

- kryteria nieskuteczności leczenia lekami I linii oraz kryteria nieskuteczności leczenia lekami I linii , które warunkują kontynuację leczenia, wymagają złagodzenia;
- kryterium nieskuteczności leczenia lekami I linii powinno być zmienione na:
  - „co najmniej 1 rzut w poprzednim roku podczas leczenia i
  - w badaniu MRI: co najmniej 1 zmiana T1 Gd(+), lub 2 lub więcej nowe zmiany w sekwencji T2.”

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 (SMC 2021) rekomendację pozytywną warunkową. Zwrócono w niej uwagę na wykazanie znacznie większej poprawy wskaźnika nawrotów po terapii ozanimodem w porównaniu do innych terapii modyfikujących leczenie.

Odnaleziono również informację o wyłączeniu z dniem 23.05.2010 r. z finansowania produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) przez AWMSG powołując się na ocenę NICE, a także informację o trwających pracach

<sup>16</sup> 155 514 PLN

nad rekomendacją NICE dotyczącą ozanimodu w leczeniu nawracającego stwardnienia rozsianego (jako oczekiwaną datę publikacji rekomendacji wskazano 30.06.2021 r.).

**Uwagi dodatkowe**

Warto zwrócić uwagę, iż obecnie w Agencji toczy się postępowanie dla innego leku, który ma być stosowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Niezgodności w odniesieniu do wytycznych HTA AOTMiT 2016 r. omówiono w poszczególnych rozdziałach niniejszej Analizy Weryfikacyjnej.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Cohan 2020a Cohan S., Kumar J., et al., Comparative effectiveness of ozanimod versus dimethyl fumarate: results of marching-adjusted indirect comparison, MSVirtual 2020
- Cohan 2020b Cohan S., Kumar J., et al., Comparative efficacy and safety of ozanimod versus teriflunomide for relapsing-remitting multiple sclerosis: a matching-adjusted indirect comparison, MSVirtual 2020
- Cohen 2010 Cohen J. A., et al., Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med.* 2010, 362, p. 402-415, 2010  
doi: 10.1056/NEJMoa0907839
- Cohen 2019a Cohen J. A., Comi G., et al., Efficacy and safety of ozanimod in multiple sclerosis: dose-blinded extension of a randomized phase II study, *Multiple Sclerosis Journal*, 2019, vol. 25(9), 1255-1262  
<https://doi.org/10.1177/1352458518789884>
- Cohen 2019a Cohen J. A., Comi G., et al., Efficacy and safety of ozanimod in multiple sclerosis: dose-blinded extension of a randomized phase II study, *Multiple Sclerosis Journal*, 2019, supplement  
<https://doi.org/10.1177/1352458518789884>
- Cohen 2019b Cohen J. A., Comi G., et al., Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial, *Lancet Neurol.*, 2019  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30238-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30238-8)
- Cohen 2019b Cohen J. A., Comi G., et al., Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial, *Lancet Neurol.*, 2019, supplement  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30238-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30238-8)
- Comi 2019 Comi G., Kappos L., et al., Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUMBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial, *Lancet Neurol.*, 2019, 18: 1009-1020 [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30239-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30239-X)
- Comi 2019 Comi G., Kappos L., et al., Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUMBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial, *Lancet Neurol.*, 2019, supplement  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30239-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30239-X)
- Confavreux 2014 Confavreux C., Vukusic S., The clinical course of multiple sclerosis, *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 122, 2014
- De Luca 2020 DeLuca J., Cohen J. A., et al., Effects of Ozanimod on Information Processing Speed: Findings from the Phase 3 SUNBEAM and DAYBREAK Extension Trials, *American Academy of Neurology (2020) Virtual Platform*, 2020
- Derfuss 2020 Derfuss T., Mehling M., et al., Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis, *Lancet Neurol.* 2020  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30391-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30391-6)
- Fox 2012 Fox R. J., Miller D. H., Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or galitramer in multiple sclerosis, *N Engl J Med.* vol 367, 2012  
doi: 10.1056/NEJMoa1206328
- Gold 2012 Gold R., Kappos L., et al., Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med.* 2012  
doi: 10.1056/NEJMoa1114287
- Harding 2018 Harding K., Anderson V., et al., A contemporary study of mortality in the multiple sclerosis population of south east Wales, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 25: 186-191, 2018  
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.08.001>
- Hartung 2020a Hartung H., Cree B. A. C., et al. Low rate of infectious with long-term use of ozanimod in relapsing multiple sclerosis trials, *American Academy of Neurology (2020) Virtual Platform*, 2020
- Hartung 2020b Hartung H., Cree B. A. C., et al., Malignancy rates with long-term use of ozanimod in relapsing multiple sclerosis trials, *European Academy of Neurology Annual Meeting*, 23-26 maja 2020

|                |  |
|----------------|--|
| Hirst 2008     | Hirst C., Ingram G., et al., Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis, J Neurol 255: 280-287, 2008<br>doi: 10.1007/s00415-008-0743-8   |
| ICER 2017      | Institute for Clinical and Economic Review, Disease-modifying therapies for relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: effectiveness and value, 2017  |
| Jacobs 1996    | Jacobs L. D., Cookfair D. L., et al., Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis, American Neurological Association, 1996  |
| Mauskopf 2015  | Mauskopf J., Fay M., Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States, Journal of Medical Economics, 2015   |
| Orme 2007      | Orme M., Kerrigan J., et al., The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK, Value in health, vol. 10, no. 1, 2007   |
| Patzold 1982   | Patzold U., Pocklington P. R., Course of multiple sclerosis, first results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980, Acta neurol. scandinav. 65, 248-266, 1982   |
| Sadovnick 1992 | Sadovnick A. D., Esbers G. C., et al., Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics, Neurology 1992, 42:991-994, 1992  |
| Scalfari 2014  | Scalfari A., Neuhaus A., et al., Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis, Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2012<br><a href="http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-304611">http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-304611</a>                            |
| Selmaj 2020    | Selmaj K., Steinman L., Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis in DAYBREAK: an open-label extension study of ozanimod phase 1-3 trials, MSVirtual2020   |
| Steinman 2019a | Steinman L., Comi G., et al., Long-term safety and efficacy of Ozanimod in Relapsing Multiple Sclerosis: results from the DAYBREAK open-label extension study, 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 11-13 września 2019                       |
| Steinman 2019b | Steinman L., Comi G., et al., Ozanimod efficacy in relapsing multiple sclerosis supported by open-label, long-term extension of two phase 3 trials, American Academy of Neurology Annual Meeting, 4-10 maja 2019   |
| Sun 2020       | Sun Y., Yang Y., et al., Ozanimod for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Front. Pharmacol. 11:589146<br><a href="https://doi.org/10.3389/fphar.2020.589146">https://doi.org/10.3389/fphar.2020.589146</a> |
| Tencer 2019    | Tencer T., Snedecor S. J., et al., Systematic literature review and network meta-analysis of ozanimod compared with other treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis, 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 11-13 września 2019      |

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

|                  |   |
|------------------|---|
| AAN 2018         | American Academy of Neurology, Practice guidelines: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis, 23.04.2018  |
| ABN 2015         | Association of British Neurologists, Revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis, Prac. Neurol. 2015, 15: 273-279  |
| ECTRIMS/EAN 2017 | European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis/ The European Academy of Neurology, ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis, Multiple Sclerosis Journal,<br><a href="https://doi.org/10.1177/1352458517751049">https://doi.org/10.1177/1352458517751049</a> |
| NHS 2019         | National Health Service, Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies, 2019   |
| NICE 2018        | National Institute for Health and Care Excellence, Disease-modifying therapies for multiple sclerosis, 2018   |
| PTN 2016         | Polskie Towarzystwo Neurologiczne, Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polski Przegląd Neurologiczny 2016, 12 (2): 80-95   |
| SMC 2021         | Scottish Medicines Consortium, ozanimod 0,23mg, 0,46mg and 0,92mg hard capsules (Zeposia), 15.01.2021   |
| SSN 2016         | Merino A. G., et al., Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016, Neurologia, 2017, 32(2), p. 133-199   |
| UpToDate 2021    | Olek M. J., Mowry E., Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults, UpToDate 2021   |

#### Pozostałe publikacje

|              |   |
|--------------|---|
| ChPL Zeposia | Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia (data ostatniej aktualizacji: 26.10.2020 r.) |
|--------------|---|

|                        |   |
|------------------------|---|
| Dobson 2018            | Dobson R., Giovannoni G., Multiple Sclerosis - a review, European Journal of Neurology 2019, 26: 27-40<br>doi:10.1111/ene.13819   |
| Harding 2018           | Harding K, Anderson V, Williams O, Willis M, Butterworth S, Tallantyre E, et al. A contemporary study of mortality in the multiple sclerosis population of south east Wales. Mult Scler Relat Disord. 2018;25:186-91.   |
| Hirst 2008             | Hirst C., Ingram G., Pearson O., Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis, J Neurol. 2008;255(2):280-7  |
| HTA Mavenclad          | Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 6 tabl., kod EAN: 4054839365355; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 4 tabl., kod EAN: 4054839365348; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 1 tabl., kod EAN: 4054839365331, we wskazaniu: w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)", materiały do zlecenia <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5597-121-2018-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5597-121-2018-zlc</a> |
| HTA Ocrevus            | Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus(okrelizumab)w ramach programu lekowego„Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G.35)”Analiza weryfikacyjna <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/171/AWA/171_OT.4331.36.2018_Ocrevus_[ocrelizumabub]_PPMS_G35_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/171/AWA/171_OT.4331.36.2018_Ocrevus_[ocrelizumabub]_PPMS_G35_BIP.pdf</a>  |
| HTA Tecfidera          | Tecfidera, Fumaran dimetylu, kaps. Dojel. Twarde, 240 mg, 56 kaps., EAN 0646520415452; Tecfidera, Fumaran dimetylu, kaps. Dojel. Twarde, 120 mg, 14 kaps., EAN 0646520415445; w ramach programu lekowego: " Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)", materiały do zlecenia, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3418">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3418</a>  |
| ICER 2017              | Institute for Clinical and Economic Review. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. 2017 3/6/2017.   |
| Kaminska 2017          | Kaminska J., et al., Stwardnienie rozsiane – etiopatogeneza i możliwości diagnostyczne, Postępy Hig Med. Dosw (online), 2017; 71: 551-563   |
| Kapica-Topczewska 2020 | Kapica-Topczewska K., et al., Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland, Polish Journal of Neurology and Neurosurgery 2020, vol. 54, no. 2, p.: 161-168<br>doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020  |
| Kasprzycka 2019        | Kasprzycka W., et al., Parametry morfologii krwi w przebiegu stwardnienia rozsianego, Journal of Transfusion Medicine 2019, tom 12, nr 3, str. 109-116.   |
| Mauskopf 2016          | Mauskopf J, Fay M, Iyer R, Sarda S, Livingston T. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. J Med Econ. 2016;19(4):432-42.   |
| NICE TA303             | National Institute for Health and Clinical Excellence. Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis [TA303] 2014 [updated 1/22/2014].<br><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta303">https://www.nice.org.uk/guidance/ta303</a>   |
| NICE TA493             | National Institute for Health and Clinical Excellence. Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [TA493] 2017 [updated 2017. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta493">https://www.nice.org.uk/guidance/ta493</a>   |
| NICE TA533             | National Institute for Health and Clinical Excellence. Ocrelizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis [TA533] 2018 [updated 2018. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta533">https://www.nice.org.uk/guidance/ta533</a>  |
| Orme 2007              | Orme M., Kerrigan J., Tyas D. i in., The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK, Value Health. 2007 Jan-Feb;10(1):54-60.   |
| Patzold 1982           | Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. Acta Neurol Scand. 1982;65(4):248-66.  |
| RejSM 2021             | Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym, Epidemiologia stwardnienia rozsianego, data dostępu: 25.05.2021 r.  |
| Sadovnick 1992         | Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. Neurology. 1992;42(5):991-4.  |
| Scalfari 2014          | Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(1):67-75.  |
| Soini 2017             | Soini E., Joutseno J., Sumelahti M, Cost-utility of first-line disease modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis, Clinical therapeutics 2017, 39(3), 537-557  |
| Thompson 2017          | Thompson A.J., et al.: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17(2): 162–173.  |

## 15. Załączniki

- Zał. 1. ██████████: Zeposia (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1., Warszawa, 14.05.2021 r.
- Zał. 2. ██████████: Zeposia (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane. Analiza kliniczna. Wersja 1.1., Warszawa, 14.05.2021 r.
- Zał. 3. ██████████: Zeposia (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1., Warszawa, 10.05.2021 r.
- Zał. 4. ██████████: Zeposia (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1., Warszawa, 13.12.2020 r.
- Zał. 5. ██████████: Zeposia (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0., Warszawa, 22.12.2020 r.