



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Kesimpta (ofatumumab)
w ramach programu lekowego B.29
„Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.57.2021

Data ukończenia: 04.01.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland 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 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland 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 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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 z późn. zm.) 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

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
ABN	Association of British Neurologists
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ARR	roczny wskaźnik rzutów (ang. Annual Relapse Rate)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CDP	
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIS	klinicznie izolowany zespół (ang. clinically isolated syndrome)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DMD	leki modyfikujące przebieg choroby
DMF	fumaran dimetylu
DMF	fumaran dimetylu
DMT	terapia modyfikująca przebieg choroby
ECTRIMS EAN	European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis.
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FNG	Fingolimod
GA	octan glatirameru
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IFNB-1a-IM	interferon beta 1a podawany domięśniowo
IFNB-1a-SC	interferon beta 1a podawany podskórnie
IFNB-1b	interferon beta 1b podawany podskórnie
IFNB-1b	interferon beta 1b podawany podskórnie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MRI	obrazowanie rezonansem magnetycznym (ang. magnetic resonance imaging)
MS	stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PEG-IFNB-1a	peginterferon beta-1a
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PPMS	pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. primary progressive multiple sclerosis)
PRMS	postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (ang. progressive-relapsing multiple sclerosis)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 2021 r., poz. 78)
RMS	rzutowa postać stwardnienia rozsianego (ang. relapsed multiple sclerosis)
RR	współczynnik częstości (ang. rate ratio)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RRMS	rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SPMS	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. secondary progressive multiple sclerosis).
Technologia	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
TERI	Teryflunomid
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	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)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
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	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.6. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41

4.3.	Komentarz Agencji	42
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	43
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	58
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	58
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	59
5.4.	Komentarz Agencji	59
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	60
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	64
6.4.	Komentarz Agencji	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	66
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
11.	Kluczowe informacje i wnioski	70
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	74
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	75
14.	Źródła.....	76
15.	Załączniki.....	78

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.11.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1507.2021.16.PBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Kesimpta (ofatumumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 wstrzykiwacz, kod EAN 07613421040123
 - Wnioskowane wskazanie:
 - w ramach programu lekowego B.29 „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:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



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

Novartis Ireland Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Ballsbridge

Dublin 4

Irlandia

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.11.2021 r., znak PLR.4500.1507.2021.16.PBO (data wpływu do AOTMiT 09.11.2021 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 20121 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kesimpta (ofatumumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 wstrzykiwacz, kod EAN 07613421040123

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 03.12.2021 r., znak OT.4231.57.2021.ASz.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.12.2021 r (znak pisma: PLR.4500.1507.2021.18.MWO).

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Kesimpta stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, ██████████, Kraków, kwiecień-maj 2021 (aktualizacja: grudzień 2021);
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Kesimpta stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, ██████████, Kraków, sierpień 2021 (uzupełnienie: grudzień 2021);
- Analiza ekonomiczna dla leku Kesimpta stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, ██████████, Kraków, grudzień 2021, wersja 2.0;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Kesimpta stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego ██████████, Kraków, grudzień 2021, wersja 2.0;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Kesimpta stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego ██████████, Kraków, sierpień 2021, wersja 1.0
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Kesimpta zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4500.1507.2021.18.MWO.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kesimpta (ofatumumab), roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 1 wstrzykiwacz, kod EAN 07613421040123
Kod ATC	L04AA52
Substancja czynna	Ofatumumabu
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego
Dawkowanie	Zalecana dawka to 20 mg ofatumumabu podawana we wstrzyknięciu podskórnym: <ul style="list-style-type: none"> dawkę początkową podaje się w tygodniach 0., 1. i 2., a następnie kolejne dawki podaje się co miesiąc, począwszy od tygodnia 4.
Droga podania	Podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ofatumumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliną G1 (IgG1) anty-CD20. Częsteczką CD20 jest przezbłonową fosfoproteiną z ekspresją na limfocytach B od etapu pre-B po dojrzałe limfocyty B. Ponadto, ekspresję cząsteczki CD20 obserwuje się na niewielkim odsetku aktywowanych limfocytów T. Wiązanie się ofatumumabu z CD20 indukuje lizę limfocytów B z ekspresją CD20, przede wszystkim w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. complement-dependent cytotoxicity, CDC) oraz, w mniejszym stopniu, w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Wykazano, że ofatumumab indukuje lizę komórek zarówno z dużą, jak i małą ekspresją CD20. Limfocyty T z ekspresją CD20 są także usuwane przez ofatumumab.

Źródło: ChPL Kesimpta

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.03.2021 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Kesimpta jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (ang. relapsing forms of multiple sclerosis, RMS) z aktywną chorobą potwierdzoną w badaniu klinicznym lub obrazowym
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu Kesimpta (wymagania określone są 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). Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP (ang. Risk Management Plan, RMP) i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Źródło: ChPL Kesimpta

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Kesimpta (ofatumumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

W 2017 r. przedmiotem oceny Agencji były produkty lecznicze, zawierające omawianą substancję czynną:

- Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ ml; 3 fiolki 5 ml+2 zestawy drenów przedłużających, EAN 5909990764402
- Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ ml; 1 fiol. 50 ml+2 zestawy drenów przedłużających, EAN 5909990842124

w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)". Produkty lecznicze otrzymały pozytywnie warunkowe stanowisko RP (nr 71/2012 z dnia 10 lipca 2017 roku) oraz negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT (nr 44/2017 z dnia 13 lipca 2017 roku). Produkt nie jest obecnie refundowany. Produkt leczniczy Arzerra zawiera również inną postać farmaceutyczną niż oceniany produkt leczniczy Kesimpta oraz został wycofany z obrotu.

3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.1.1.6. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Kesimpta w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozrzedzonego (ICD-10 G35)” we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Program ten miałby stanowić rozszerzenie aktualnego programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozrzedzonego (ICD-10 G35)”.

Analizy przedłożone przez wnioskodawcę obejmują populację docelową zgodną z zapisami zaproponowanego programu lekowego. Ponadto, populacja wnioskowana jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym produktu leczniczego Kesimpta tj. leczenie dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozrzedzonego z aktywną chorobą potwierdzoną w badaniu klinicznym lub obrazowym.

Produkt leczniczy Kesimpta 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 oraz większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej.

Ekspertki kliniczne, ankietowane przez Agencję, wskazały potencjalne problemy w związku ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu, a także możliwe problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii oraz zaproponowały rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji. W tabeli poniżej przedstawiono opinię ekspertek.

Tabela 5. Opinie ekspertek ankietowanych przez Agencję

Ekspertka oraz pełniona funkcja/afiliacja	Potencjalne problemy wynikające ze stosowania aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu	Potencjalne problemy wynikające ze stosowania ocenianej technologii	Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów wnioskowanej populacji
prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii	„Obecnie dostępne terapie modyfikujące przebieg choroby w I linii leczenia to leki o umiarkowanej skuteczności (interferony, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid). W 1 linii leczenia nie ma preparatów o wysokiej skuteczności, a wczesna interwencja z zastosowaniem	„Brak refundacji.”	„Wprowadzenie ofatumumabu – terapii o wysokiej skuteczności do Programu Lekowego I linii. Ofatumumab to jedyne w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne dla chorych na postać rzutową SM podawane przez pacjenta w domu, samodzielnie. Wczesny dostęp do terapii ofatumumabem – lekiem o

	terapii o wysokiej skuteczności już na samym początku choroby jest najlepszą strategią zahamowania progresji stwardnienia rozsianego.”		wysokiej skuteczności i bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa umożliwiłby wybór strategii leczenia w zależności o indywidualnej potrzeby pacjenta.”
dr hab. n. med. Alicja Kalinowska-Łyszczarz Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola	<p>„Po pierwsze, aktualnie dostępne opcje mają ograniczoną skuteczność w bardziej aktywnych postaciach choroby, które nie spełniają jeszcze kryteriów programu B46 (...), ale wymagają leczenia o wyższej skuteczności niż preparaty obecnie dostępne w B29. Poza tym, jeśli pacjent nie odpowiedział na żadną z wymienionych terapii, a jego rzuty wywołują z aktywności starych zmian w MR (i tym samym - brak spełnienia kryteriów eskalacji do leczenia B46), nie ma dla niego żadnej skutecznej opcji w ramach B29 i zostaje skazany na progresję choroby i postępowanie niepełnosprawności. Możliwość zastosowania ofatumumabu w programie B29 wypełniłaby tę lukę.</p> <p>Po drugie, aktualnie dostępne w B29 leki wymagające częstego (co 2i dzień- 3x/tydzień – 1x/tydzień – 1x/w tygodnie) podawania parenteralnie (beta-interferony, octan glatirameru) bywają uciążliwe z uwagi na objawy niepożądane, a leki doustne trzeba podawać 1-2x/dobę, co stwarza ryzyko gorszej adherencji (wykazano to dla szeregu schorzeń, nie tylko neurologicznych, wymagającego przewlekłej terapii doustnej), a tym samym nieskuteczności terapii. Podawanie leku we wstrzyknięciu podskórnym 1x/miesiąc – jak to ma miejsce w przypadku ofatumumabu - który daje szansę na optymalną adherencję.”</p>	<p>„Każda terapia wiąże się z potencjalnym ryzykiem działań niepożądanych, które wymienione są w charakterystykach produktów leczniczych i wymagają strategii minimalizowania ryzyka poprzez wykluczenie przeciwwskazań do terapii, a następnie regularne monitorowanie określonych parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Monitorowanie bezpieczeństwa terapii dla ofatumumabu nie różni się istotnie od monitorowania pozostałych terapii stosowanych w B29. Badania przed włączeniem terapii obejmują dodatkowe badania przesiewowe w kierunku HBV, ale nie postrzegam tego jako potencjalnego problemu. W podsumowaniu, istotnych problemów z zastosowaniem ofatumumabu nie spodziewam się.”</p>	<p>”Rozwiązaniem byłoby połączenie programów B29 i B46, a tym samym możliwość bardziej elastycznego podejścia do wyboru terapii u pacjentów z SM. Kryteria nieskuteczności terapii, które obecnie wymagają stwierdzenia min. 1 ciężkiego / 2 umiarkowanych rzutów PLUS aktywności radiologicznej, ściśle zdefiniowanej jako min. 2 zmiany wzmacniające się lub 3 nowe zmiany w sekwencji T2, są zdecydowanie wyśrubowane. Każda nowa zmiana i każdy nowy rzut mogą zdecydować o nieodwracalnej niepełnosprawności. Aktualnie dąży się do całkowitej eliminacji objawów choroby. Jeśli leki nie zapewniają tejże – wówczas należy zmienić terapię, a nie czekać na dodatkowe 3 zmiany w rezonansie.”</p>
prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa Prezes Sekcji SM i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego	<p>„Obecnie dostępne terapie modyfikujące przebieg choroby w I linii leczenia to leki o umiarkowanej skuteczności (interferony, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid). W 1 linii leczenia nie ma preparatów o wysokiej skuteczności, a wczesna interwencja z zastosowaniem terapii o wysokiej skuteczności już na samym początku choroby jest najlepszą strategią zahamowania progresji stwardnienia rozsianego.”</p>	„Brak refundacji.”	<p>”Wprowadzenie ofatumumabu – terapii o wysokiej skuteczności do Programu Lekowego I linii. Ofatumumab to jedyne w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne dla chorych na postać RMS podawane przez pacjenta w domu, samodzielnie. Wczesny dostęp do terapii ofatumumabem – lekiem o wysokiej skuteczności i bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa dałby możliwość wyboru strategii leczenia przez lekarza w zależności od indywidualnej potrzeby pacjenta, aby pacjent odniósł jak największe korzyści z leczenia.”</p>

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10 G35 –Stwardnienie rozsiane

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

Charakterystyczną patologiczną cechą MS są okołozylne 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 postępowaniem 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 pozagątkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zespół pniowy/mózdzkowy, 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 McDonald'a 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 McDonald'a 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 McDonald'a:

- 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 postępowaniem nasilają się. W RRMS dominuje tzw. „zmiana patologiczna klasyczna czynna” (ang. classical active lesion) z głębokim zapaleniem limfocytarnym;
- wtórnje 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

Etiologia i patogeneza

W powstawaniu stwardnienia rozsianego biorą udział czynniki egzogenne, środowiskowe oraz genetyczne. Do czynników egzogennych zalicza się niedobór witaminy D i palenie tytoniu. Wśród czynników środowiskowych wymienia się infekcje wirusowe (EBV, HHV-6), zakażenia nieswoiste (Chlamydia), choroby przebiegające z gorączką, stres oraz urazy.

Źródło: Kasprzycka 2019

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. Szacuje się, że postać rzutowo-remisyjna występuje u około 80% chorych. Najczęściej chorują osoby w wieku 20-40 lat.

Źródło: Kasprzycka 2019, Kapica-Topczewska 2020, RejSM

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 (ang. Expanded Disability Status Scale, 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, piramidalnego, 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 ze 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 (≥ 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
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 jedno 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 niewielki (2 pkt w 1 lub 2 FU, 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/połykania (>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: 06.12.2021 r.), https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/53968/42491 (dostęp dnia: 06.12.2021 r.)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r. a grudniem 2020 r.

Tabela 7. Liczebność populacji włączanej do programu B.29 na przestrzeni lat 2014-2020 w podziale na lata sprawozdawcze oraz płeć

Płeć	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
K*	5 318 69,91%	1 223 71,90%	1 256 70,25%	1 305 69,86%	1 382 68,11%	1 441 71,27%	1 045 68,84%	12 970 69,98%
M*	2 289 30,09%	478 28,10%	532 29,75%	563 30,14%	647 31,89%	581 28,73%	473 31,16%	5 563 30,02%
Suma [^]	7 607	1 701 + 22,36%	1 788 + 19,21%	1 868 + 16,83%	2 029 + 15,65%	2 022 + 13,49%	1 518 + 8,92%	18 533

*odsetki wyrażone procentem w ramach wierszy z etykietami płci „K” i „M” oznaczają udział kobiet/mężczyzn w populacji włączanej do programu w danym roku;

[^]odsetki wyrażone procentem w wierszu „Suma” oznaczają przyrost roczny populacji włączanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

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

Tabela 8. Liczebność populacji według ankietowanych ekspertek klinicznych

Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniający kryteria włączenia do programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”			
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. Agnieszka Słowik Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii			
Ok. 51 000 pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego, w tym ok 31 000 z postacią rzutowo-remisyjną	Ok. 2 600 nowych przypadków rocznie, w tym 1800 z postacią rzutowo-remisyjną.	15% populacji leczonej w ramach B.29	Szacunki własne.
Prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa			
Ok. 51 000 pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego, w tym ok 31 000 z postacią rzutowo-remisyjną	Ok. 2 600 nowych przypadków rocznie, w tym 1800 z postacią rzutowo-remisyjną.	15% populacji leczonej w ramach B.29	-
dr hab. n. med. Alicja Kalinowska			
20 tys. (wyjaśnienie: 28-29 tys. to całkowita liczba pacjentów z RRMS w Polsce; biorąc pod uwagę, że nie wszyscy mają aktywną postać choroby wymagającą leczenia – populację tę szacuję na 20 tys.)	Ok. 2000	Ok. 10-15%	Na podstawie Raportu Uczelni Łazarskiego 2021 (liczba nowych zachorowań i liczba chorych w Polsce): https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Raport_SM_DOI_18.05.21_1_.pdf Odsetek – szacunki własne

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:

- 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/>,

Wyszukiwanie przeprowadzono 2 grudnia 2021 r. 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*, *Kesimpta*, *ofatumumab*, *guidelines*, *consensus*. W wyniku przeszukiwania odnaleziono łącznie 12 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowe, międzynarodowe i wytyczne zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w ośmiu odnalezionych wytycznych (najnowszych – z ostatnich 5 lat) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2016 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia stwardnienia rozsianego</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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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> <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>Sila rekomendacji i poziom dowodów nie podano</i></p>
<p>MSTCG 2021 (Europa)</p>	<p>Stanowisko w sprawie DMT w stwardnieniu rozsianym</p> <p><u>Terapia modyfikująca przebieg choroby w RRMS</u></p> <p>Wysokie aktywne/aktywne postaci RRMS (leki pierwszego i drugiego wyboru):</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie pulsacyjne: alemtuzumab, kładrybina, okrelizumab • terapie ciągłe: natalizumab, ofatumumab, fingolimod, ozanimod, poniesimod <p>Łagodna/umiarkowana postać RRMS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fumaran dimetylu • octan glatirameru • interferony: interferon-b-1a (i.m.), interferon-b-1a (s.c.), interferon-b-1b (s.c.), pegylowany interferon beta-1a (s.c./i.m.) <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia RRMS</u></p> <p>Pacjentom, u których zdiagnozowano SM <i>należy zaoferować</i> immunoterapię, spośród dostępnych DMT zatwierdzonych dla RMS (tj. alemtuzumab, kładrybina, fumaran dimetylu, fingolimod, octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, pegylowany interferon beta-1a, natalizumab, okrelizumab, ofatumumab, ozanimod, poniesimod, teryflunomid).</p> <p>Wybór optymalnej terapii opiera się na aktualnej wiedzy na temat mechanizmu działania poszczególnych terapii. <i>Należy ocenić indywidualne ryzyko wystąpienia u pacjenta progresji MS i rozważyć ryzyko w stosunku skuteczności konkretnego DMT.</i></p> <p><i>Sila rekomendacji:</i></p> <p><i>A – należy stosować (silna rekomendacja)</i></p> <p><i>B – powinno być stosowane (rekomendacja)</i></p> <p><i>C – może być stosowane (słaba rekomendacja/opinia eksperta)</i></p> <p><i>D – należy rozważyć (dobra praktyka kliniczna)</i></p>
<p>Up To Date 2021</p>	<p>Początkowe leczenie dorosłych pacjentów z RRMS za pomocą DMT</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 kładrybiny wiąże się z ich ograniczonym stosowaniem. Kładrybina 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><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
<p>NHS 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Schemat leczenia stwardnienia rozsianego za pomocą terapii modyfikujących leczenie</p> <p><u>Schemat pierwszej linii leczenia RRMS oraz postępowanie w przypadku braku tolerancji leczenia w pierwszej linii.</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<div style="text-align: center;"> <p>First line drug</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta 1a and 1b (Extavia) • Dimethyl fumarate • Glatiramer acetate • Teriflunomide • Alemtuzumab or ocrelizumab <p>Alternative First line drug [note 9]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta 1a and 1b (Extavia) • Dimethyl fumarate • Glatiramer acetate • Teriflunomide </div> <hr/> <div style="text-align: center;"> <p>First line drug</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta 1a • Glatiramer acetate • Alemtuzumab or ocrelizumab <p>Alternative First line drug</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta 1a • Glatiramer acetate </div> <hr/> <div style="text-align: center;"> <p>First line drug</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab or ocrelizumab • Cladribine • Natalizumab <p>Alternative First line drug</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab or ocrelizumab • Cladribine • Fingolimod [note 10] • Natalizumab </div> <p>Rysunek 1. Schemat pierwszej linii leczenia RRMS oraz leczenia w przypadku braku tolerancji leczenia w pierwszej linii [NHS 2019]</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferon beta, octan glatirameru i teryflunomid – RRMS (niebędącym ostrym, postępującym (RES) RRMS) – terapie bezpieczne oraz efektywne; • fumaran dimetylu – istnieją dowody wyższej efektywności w zapobieganiu rzutom niż interferon beta, octan glatirameru i teryflunomid; • interferon beta, octan glatirameru – pacjenci z pojedynczym większym rzutem w ciągu ostatnich dwóch lat, bez dowodu postępowania choroby w obrazie MRI; • alemtuzumab – RRMS niebędącym RES RRMS – opcja terapeutyczna o wyższym ryzyku stosowania, wyłącznie po akceptacji klinicysty i pacjenta; • alemtuzumab, okrelizumab, kładrybina – opcja terapeutyczna, uważana za opcję bezpieczniejszą niż natalizumab w przypadku wysokiego miana wirusowego Johna Cunninghama; • 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; • fingolimod jest opcją terapeutyczną jako substytut natalizumabu, w przypadku, gdy u pacjenta istnieje ryzyko rozwinięcia się postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
ECTRIMS/EAN 2018 (Europa)	<p>Wytyczne kliniczne ECTRIMS/EAN dot. leczenia chorych ze stwierdzonym stwardnieniem rozsianym</p> <p>Należy zaproponować pacjentom ze stwierdzonym RRMS wczesne leczenie za pomocą DMD (rekomendacja silna).</p> <p>Dla aktywnego RRMS należy wybrać terapię spośród dostępnych leków, tj. interferon beta-1b, interferon beta-1a, pefinterferon beta 1-a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kładrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab. Wybór leku powinien zależeć od czynników takich jak: charakterystyka pacjenta oraz choroby współistniejące, 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 (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 (słaba).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</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 – osiągniany przez ekspertów poprzez zmodyfikowaną technikę grup nominalnych (ang. modified nominal group technique).</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Terapie immunomodulujące w leczeniu stwardnienia rozsianego Alemtuzumab jest rekomendowany w leczeniu dorosłych z aktywną RRMS. 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. 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> niepotwierdzonego RRMS o wysokiej aktywności lub RES RRMS oraz podmiot odpowiedzialny dostarczy fumaran dimetylu zredukowany o koszt określony w RSS. <p>Teryflunomid jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna dla dorosłych z aktywną postacią RRMS w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> braku stwierdzonej RRMS o wysokiej aktywności lub RES RRMS oraz podmiot odpowiedzialny dostarczy teryflunomid zredukowany o koszt określony w RSS. <p>Kładrybina jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna dla aktywnego RRMS u dorosłych pacjentów w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> szybko postępującego ciężkiego RRMS oznaczającego co najmniej 2 napady w okresie ostatniego roku i jedna zmiana Gd+ w obrazie rezonansu magnetycznego, braku odpowiedzi na leczenie RRMS, definiowany jako jeden napad w okresie ostatniego roku oraz aktywność choroby potwierdzona obrazem rezonansu magnetycznego. <p>Fingolimod jest zalecany u dorosłych pacjentów ze stwierdzoną wysoce aktywną postacią RRMS w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> stałej lub narastającej częstości napadów w porównaniu do roku poprzedniego pomimo leczenia interferonem beta oraz podmiot odpowiedzialny dostarczy fingolimod zredukowany o koszt określony w RSS. <p>Natalizumab jest zalecany do leczenia RES RRMS. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
<p>AAN 2018 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące terapii immunomodulujących u dorosłych pacjentów z MS Lekarze powinni przedstawić możliwość terapii immunomodulującej pacjentom z napadowymi postaciami MS z niedawno potwierdzonymi napadami lub zmianami w MRI (siła rekomendacji B). 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). 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). <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i> A – określa wymóg stosowania się lekarzy do zaleceń B – określa powinność stosowania się lekarzy do zaleceń C – określa możliwość stosowania się lekarzy do zaleceń</p>
<p>SSN 2016 (Hiszpania)</p>	<p>Konsensus SSN w sprawie leczenia MS z 2016 roku Chorzy z nowozdiagnozowaną RRMS (rzut choroby lub zmiany w MRI w ciągu ostatniego roku) mogą przystąpić do terapii lekami immunomodulującymi pierwszego wyboru. Dobór leku spośród zalecanych (octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu oraz 4 prezentacje interferonu beta) zależy od obrazu klinicznego, profilu bezpieczeństwa, wieku, płci, planowanej ciąży, chorób współistniejących i preferencji pacjenta. 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. 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. 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. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>

Wszystkie wymienione powyżej wytyczne praktyki klinicznej dla pacjentów z RRMS w ramach terapii I linii zalecają stosowanie jednego z leków modyfikujących przebieg choroby, m.in. interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu czy teryflunomidu. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, braku tolerancji na leczenie lub odpowiedzi na leczenie zaleca się zmianę leku DMT (modyfikującego przebieg choroby) na inny z grupy leków pierwszego wyboru.

Najnowsze odnalezione wytyczne (MSTCG 2021, Up to Date 2021) zawierają także rekomendacje dla terapii ofatumumabem. Jest on wskazywany jako jeden z leków pierwszego wyboru i jako wysoce skuteczny. W pozostałych wytycznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania wnioskowanej technologii. Lek został zarejestrowany w 2021 r. w związku z tym, został uwzględniony jedynie w najnowszych wytycznych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku refundacji			
Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik, Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii					
Fumaran dimetylu	43,1%	56%		x	
Teryflunomid	9,1%	15%			
Octan glatirameru	13,4%	7%	x		
INFb1a Avonex	8,6%	1%			
INFb1a Rebif 44	6,6%	1%			
IFNb1b (Betaferon)	16,8%	2%			
Peg-IFN1a	2,4%	2%			
Prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa					
Fumaran dimetylu	43,1%	56%		x	
Teryflunomid	9,1%	15%			
Octan glatirameru	13,4%	7%	x		
INFb1a Avonex	8,6%	1%			
IFNb1b (Betaferon)	16,8%	2%			
Peg-IFN1a	2,4%	2%			
dr hab. n. med. Alicja Kalinowska-Łyszczak					
Beta-interferony i octan glatirameru (leki parenteralne)	40%	35%	x		Terapie o wysokiej skuteczności (do tej grupy zalicza się ofatumumab) zastosowane od początku choroby są bardziej skuteczne niż terapie klasyczne, choć bezpośredniego porównania ofatumumabu z beta-interferonami lub octanem glatirameru nie przeprowadzono.
Fumaran dimetylu i teryflunomid (leki doustne)	60%	50%-55%			Bezpośrednio porównano ofatumumab w badaniu farmakoklinicznym z teryflunomidem (ofatumumab okazał się bardziej skuteczny: <i>Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, Cross AH, de Seze J, Leppert D, Montalban X, Selmaj K, Wiendl H, Kerloeguen C, Willi R, Li B, Kakarieka A, Tomic D, Goodyear A, Pingili R, Häring DA, Ramanathan K, Merschhemke M, Kappos L; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2020 Aug 6;383(6):546-557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246. PMID: 32757523.</i> Terapie o wysokiej skuteczności (do tej grupy zalicza się ofatumumab) zastosowane od początku choroby są bardziej skuteczne niż terapie klasyczne: <i>Harding K, I wsp. JAMA Neurology 2019; 76(5):536-541 (j/w)</i> W zakresie porównania skuteczności obecnie dostępnych w B29 terapii – z uwagi na brak badań

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku refundacji			
					<p>head-to-head - trudno jest wybrać tu terapię najskuteczniejszą - według niektórych doniesień fumaran dimetylu jest bardziej skuteczny niż pozostałe z wymienionych obecnie stosowanych terapii:</p> <p><i>Np. Lorscheider J, Benkert P, Lienert C, Hänni P, Derfuss T, Kuhle J, Kappos L, Yaldizli Ö. Comparative analysis of dimethyl fumarate and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol. 2021 Mar;268(3):941-949. doi: 10.1007/s00415-020-10226-6</i></p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 32), 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.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
fumaran dimetylu							
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
octan glatirameru							
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 ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	28 amp.-strz. po 1 ml	05909991282882	2330,64	2447,17	2447,17	bezpłatny	0
Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 40 mg/ml	12 amp.-strz. po 1 ml	05909991353926	1998,00	2097,90	2097,57	bezpłatny	0
interferon beta-1b							
Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 µg	15 zest.	05909990619375	2674,08	2807,78	2807,78	bezpłatny	0
interferon beta-1a							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
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
peginterferon beta-1a							
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
teryflunomid							
Aubagio, tabl. powł., 14 mg	28 szt.	05909991088170	2991,60	3141,18	3141,18	bezpłatny	0

W Polsce pacjenci z RRMS mogą także korzystać 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 a także okrelizumabu. Program lekowy B.46 skierowany jest do pacjentów z RRMS uprzednio nieskutecznie leczonych w ramach programu B.29, a także chorych z szybko rozwijającą się ciężką postacią MS lub PPMS i nie dotyczy 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 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Fumaran dimetylu (DMF); Teryflunomid (TERI) Interferon beta 1a (IFNB-1a); Interferon beta 1b (IFNB-1b) peginterferon beta-1a (peg-IFNB-1a) Octan glatirameru (GA)	<p>„Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 roku, w pierwszej kolejności powinna być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (...). Na tej podstawie w pierwszej kolejności, jako komparatory dla ofatumumabu stosowanego we wnioskowanej populacji wybrano substancje czynne, które zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowane w wyniku przeszukania polskich, jak i światowych wytycznych, leki modyfikujące przebieg choroby zalecane do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) to:</p> <ul style="list-style-type: none"> leki o umiarkowanej skuteczności, tj. interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon, octanu glatirameru, teryflunomid czy fumaran dimetylu, które zalecane są w ramach terapii I linii w przypadku aktywnej choroby; jeśli wystąpią zdarzenia niepożądane, nietolerancja jednego z tych leków lub występuje aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy (tzw. switch). leki o wysokiej skuteczności i ryzyku wystąpienia specyficznych działań niepożądanych - fingolimod, kładrybina, natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab, które zalecane są u pacjentów z wysoką aktywnością/ciężkim przebiegiem choroby, bądź w sytuacji braku odpowiedzi na terapię I linii. <p>(...) Biorąc pod uwagę, że interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a oraz teryflunomid finansowane są ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, a zatem w populacji pacjentów odpowiadającej kryteriom wnioskowanej populacji dla ofatumumabu, będą stanowiły odpowiednie komparatory dla populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Jako komparatory dla ofatumumabu w rozpatrywanym wskazaniu wykluczono leki z programu lekowego B.46, z uwagi na to, że są stosowane w odmiennej, specyficznej subpopulacji pacjentów z SM, tj. jedynie w przypadku ciężkiej, szybko rozwijającej się postaci choroby lub choroby nieodpowiadającej na pełny cykl terapii lekami z programu lekowego B.29.”</p>	<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. Z uwagi na to, że wnioskowane jest dołączenie ofatumumabu do programu lekowego B.29, wnioskodawca, jako komparatory, przyjął wszystkie technologie medyczne dostępne w ramach wspomnianego programu lekowego, co w opinii Analityków Agencji jest prawidłowym rozwiązaniem.</p>

Komentarz Analityka Agencji: Należy zwrócić uwagę, iż aktualnie trwają procesy refundacyjne dotyczące innych leków, które mają być stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego B.29.

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

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia przedstawionymi w zmodyfikowanej wersji programu lekowego B.29 ^a	<ul style="list-style-type: none"> populacja inna niż rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego jedynie populacja pediatryczna (<18 roku życia) 	Kryteria selekcji dopuszczają, aby badania obejmowały pacjentów z aktywnymi rzutowymi postaciami SM (RMS), ponieważ w praktyce zdecydowana większość pacjentów z RMS stanowią osoby z RRMS).
Interwencja	Stosowanie ofatumumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (produkt leczniczy Kesimpta), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz proponowanym, zmodyfikowanym programem lekowym B.29. ^a	<ul style="list-style-type: none"> ofatumumab w innej formie niż roztwór do wstrzykiwań podskórnych (np. doustnej, dożylniej) 	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> fumaranu dimetylu (DMF); teryflunomid (TERI); interferon beta-1a (INFB-1a); interferon beta-1b (INFB-1b); peginterferon beta-1a (PEG-IFNB-1a); octan glatirameru (GA). 	<ul style="list-style-type: none"> komparatory inne niż zdefiniowane 	Brak uwag.
Punkty końcowe	<p>Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> roczny wskaźnik rzutów choroby czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne odsetek pacjentów z progresją niepełnosprawności ruchowej/ ocena progresji niepełnosprawności ruchowej liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych liczba nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych 	<ul style="list-style-type: none"> badania, w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe; badania oceniające jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakokinetyczne wnioskowanej interwencji 	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> atrofia mózgu [zmiana objętości mózgu] ocena zmian w zdolnościach poznawczych ocena funkcji wzrokowych stężenie neurofilamentu z płynie mózgowo-rdzeniowym Jakość życia Profil bezpieczeństwa		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ofatumumabu względem komparatorów, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, opisy przypadków) dedykowane wnioskowanej interwencji w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności 	<ul style="list-style-type: none"> opracowania przeglądowe (niebędące: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą); opracowania farmakoekonomiczne i kosztowe; abstrakty do badań użytecznych do przeprowadzenia porównania pośredniego z komparatorami (uwzględniano jedynie publikacje pełnotekstowe). 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania w języku: angielskim i polskim wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi 	<ul style="list-style-type: none"> badania przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych 	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, przeprowadzonym w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach: Medline, Embase, Cochrane Library oraz naukowych bazach danych. Wskazano także, że pierwotnych badań klinicznych poszukiwano w referencjach odnalezionych wcześniej opracowań wtórnych. Jako datę wyszukiwania podano 8.02-14.02.2021 r. (data ostatniego przeszukania: 14.02.2021 r., aktualizacja wyszukiwania: 16.08.2021 r.).

W opinii analityków Agencji strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji i populacji. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH oraz Emtree. W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby, ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej). Stopień zgodności między analitykami wyniósł 98,8%.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline przez PubMed, Embase przez Ovid oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej oraz wnioskowanej technologii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 22.11.2021 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli abstrakty: Delgado 2021, Saida 2021, Gupta 2021 oraz przegląd systematyczny Liu 2021. Wnioskodawca uwzględnił ww. publikacje w ramach przekazanych uzupełnień wymagań minimalnych i zaktualizowanej AKL wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania:

- ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II - 2 badania dotyczące bezpośredniego porównania OMB do TER1 o identycznej metodyce, opisane w 21 publikacjach. Badania ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II to dwa równolegle przeprowadzone badania 3 fazy, do których włączono odpowiednio 465 i 481 pacjentów ze zdiagnozowanymi postaciami stwardnienia rozsianego, przebiegającymi z aktywnością rzutową. Ze względu na identyczną metodykę badania opisano i analizowano łącznie.

- APLIOS – badanie drugiej fazy, porównujące dwie formy podania OMB – wstrzykiwacz automatyczny vs. ampułko-strzykawka, opisane w 6 publikacjach.
- APOLITOS – badanie dotyczące OMB w porównaniu do placebo.
- ALITHIOS – badanie jednoramiennie, eksperymentalne, fazy 3b, w którym oceniano długofalowe efekty stosowania OMB (do 5 lat) u pacjentów uczestniczących wcześniej w innych badaniach klinicznych (ASCLEPIOS I/II, APLIOS czy APOLITOS); badanie nieukończony.
- Badanie ankietowe Ross i wsp. 2021, w którym oceniano wygodę stosowania wstrzykiwacza Sensoreddy, z którego podawano ofatumumab, względem innych wstrzykiwaczy.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także 6 opracowań wtórnych: 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową: Samjoo i wsp. 2020, Samjoo i wsp. 2021, Liu i wsp. 2021 oraz 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy - Cotchett i wsp. 2021, Margoni i wsp. 2021 i CADTH 2021.

Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństw z pozostałymi komparatorami (fumaranu dimetylu, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru). W związku z tym w AKL wnioskodawcy przedstawiono szczegółowe wyniki pochodzące z publikacji Samjoo i wsp. 2020 – przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu z lekami modyfikującymi przebieg choroby (w tym ze wszystkimi wskazanymi komparatorami)

W AWA przedstawiono wyniki badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II oraz Samjoo i wsp. 2020.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
<p>ASCLEPIOS I ASCLEPIOS II (ze względu na identyczną metodykę opisane razem)</p> <p><i>Hauser 2020</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, prowadzone w grupach równoległych.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> Superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 30 miesięcy + minimum 9 miesięcy po ostatniej dawce leku.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> październik 2016 r. - marzec 2018 r.</p> <p><u>Interwencje:</u> OMB - dawki wysycające - 20 mg podskórnym w dniu 1., 7. i 14., a następnie 20 mg co 4 tygodnie (+codziennie placebo naśladujące teryflunomid) TERI - teryflunomid 14 mg 1x/dobę (+wstrzyknięcie podskórne placebo naśladujące ofatumumab)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-55 lat; - diagnoza stwardnienia rozsianego (zgodnie ze zrewidowanymi kryteriami McDonalda z 2010 roku), z przebiegiem rzutowo-remisyjnym (RRMS) lub wtórnym postępującym (SPMS) z aktywnością choroby (zgodnie z kryteriami Lublina 2013); - wynik w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status Scale; EDSS) wynoszący od 0 do 5,5; - co najmniej jeden rzut w roku poprzedzającym fazą screeningową, co najmniej 2 rzuty w czasie 2 lat przez screeningiem lub co najmniej 1 zmiana po wzmocnieniu gadolinem stwierdzona podczas rezonansu magnetycznego (MRI) w czasie roku przed randomizacją; - stabilny stan neurologiczny przez co najmniej miesiąc przed randomizacją. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie wcześniej leków modyfikujących przebieg choroby (stosowanie takich leków wcześniej było dozwolone jedynie z uwzględnieniem odpowiedniego okresu wymywania, zdefiniowanego szczegółowo w protokole badania); - pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego lub postać wtórnym postępująca bez aktywności choroby, - zapalenie nerwu wzrokowego, - czas trwania choroby wynoszący ponad 10 lat z wynikiem w skali EDSS wynoszącym 2,0 lub mniej; - ciąża lub karmienie piersią; - kobiety w wieku rozrodczym, za wyjątkiem kobiet stosujących skuteczne metody antykoncepcji w czasie uczestnictwa w badaniu i 12 miesięcy po ostatniej dawce leku; - aktywni seksualnie mężczyźni, za wyjątkiem osób stosujących prezerwatywy podczas stosunku w czasie terapii badanym lekiem; - aktywna, przewlekła choroba układu immunologicznego inna niż SM lub zespół niedoboru odporności; - objawy neurologiczne wskazujące na postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML) lub potwierdzona PML; - aktywne infekcje ogólnoustrojowe lub zespół nabytego niedoboru odporności lub pozytywny wynik testu na przeciwciała przeciwko HIV w fazie screeningowej; - ryzyko rozwoju lub diagnoza zapalenia wątroby, syfilisu lub gruźlicy; - otrzymanie jakiegokolwiek żywej lub atenuowanej szczepionki w czasie 2 miesięcy przed randomizacją; - stan lub schorzenie, które mogłoby wpływać na uczestnictwo w badaniu zgodnie z jego protokołem lub zdolność pacjenta do współpracy i przestrzegania procedur związanych z uczestnictwem w badaniu. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - roczny wskaźnik rzutów (ARR)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> - potwierdzone 3-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności; - potwierdzone 6-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności; - potwierdzona 6-miesięczna poprawa niepełnosprawności (czyli poprawa sprawności pacjenta); - liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem (GD+); - liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2; - roczny wskaźnik zmniejszenia objętości mózgu; - stężenie łańcucha lekkiego neurofilamentu w surowicy; - profil bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
		<u>Liczba pacjentów ASCLEPIOS I:</u> Grupa OMB: 465 Grupa TERI: 462 <u>Liczba pacjentów ASCLEPIOS II:</u> Grupa OMB: 481 Grupa TERI: 474	
Badanie wtórne			
Samjoo i wsp. 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG	<u>Cel:</u> porównanie skuteczności ofatumumabu z innymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby <u>Typ badania:</u> Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową <u>Przeszukane bazy danych:</u> EMBASE, Medline (w tym publikacje typu in-process oraz ahead of print), Cochrane, Health Technology Assessment Data Base, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) przez OvidSP, abstrakty (z lat 2017-2019) z konferencji organizacji naukowych oraz strony internetowej agencji oceny technologii medycznych. <u>Przedział czasowy wyszukiwania:</u> Do grudnia 2019 r.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci: dorośli chorzy z postacią rzutową stwardnienia rozsianego; - interwencje: interferon-beta 1a, interferon-beta 1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, natalizumab, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, kladrybina, fumaran dimetylu, mitoksantron, okrelizumab, siponimod, terapie niezarejestrowane w analizowanym wskazaniu w momencie opracowywania przeglądu (ATX-MS-1467, ALKS 8700, ofatumumab, ozanimod, ponesimod, ublitusymab, rytusymab, lakwinimod); - komparatory: dowolny z DMT (z wyjątkiem ofatumumabu) wyszczególniony w podpunkcie interwencje, placebo, najlepsza opieka wspomagająca; - typ badania: randomizowane badania kliniczne niezależnie od statusu zaślepienia <u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - pacjenci z postaciami stwardnienia rozsianego innymi niż postaci rzutowe; - badania oceniające tylko niezarejestrowane dawki zatwierdzonych DMT; - badania bez komparatorów; - badania inne niż RCT; - publikacje w języku innym niż angielski; Z meta-analizy sieciowej wykluczano badania, w których >25% pacjentów cierpiało na wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane bez aktywności rzutowej, pierwotnie postępujące i/ lub postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane. Do przeglądu literatury włączono 82 badania (710 referencji), z czego 34 publikacje włączono do metaanalizy sieciowej.	<u>Skuteczność:</u> - 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (ang. confirmed disability progression, CDP); - 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności; - roczny wskaźnik rzutów; - odsetek pacjentów z rzutami/ bez rzutów; - wyn ki MRI; - wyn ki dotyczące jakości życia; <u>Profil bezpieczeństwa:</u> - zdarzenia niepożądane; - ciężkie zdarzenia niepożądane - utrata pacjentów z badania;

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 14.4 AKL wnioskodawcy, natomiast opis przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdz. 14.8 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym. Jakość badań randomizowanych została sprawdzona za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook (rozdz. 14.13. AKL wnioskodawcy). Włączone do AKL wnioskodawcy opracowania wtórne oceniono za pomocą AMSTAR II (rozdz. 14.15. AKL wnioskodawcy). Natomiast badania jednoramienne zostały ocenione za pomocą skali NICE (rozdz. 14.14. AKL wnioskodawcy). Zastosowane metody oceny jakości badań są zgodne z polskimi wytycznymi HTA (wytycznymi AOTMiT). Podane poniżej oceny zostały zweryfikowane przez analityka Agencji.

Badania ACLEPIOS I oraz ASCLEPIOS II charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego w większości analizowanych obszarów. W dwóch obszarach – utajenie randomizacji selektywne oraz prezentacja wyników – przypisano niskie lub niejasne ryzyko błędu. Metodologia przeglądu systematycznego Samjoo i wsp., 2020 cechowała się umiarkowaną wiarygodnością. Pozostałe badania wtórne (Samjoo i wsp. 2021, Liu i wsp. 2021, Cotchett i wsp. 2021, Margoni i wsp. 2021, CADTH 2021) oceniono jako przeglądy o niskiej lub krytycznie niskiej jakości.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg wnioskodawcy

Badanie	Rodzaj błędu						
	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
ASCLEPIOS I ASCLEPIOS II	niskie	Niskie/niejasne	niskie	niskie	niskie	Niskie/niejasne	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „brak badań bezpośrednio porównujących ofatumumab z komparatorami innymi niż teryflunomid (interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, peginterferonem, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu), w związku z tym konieczne było oparcie się na wynikach meta-analizy sieciowej”;
- „brak badań obserwacyjnych dla ofatumumabu (zidentyfikowano jedynie 1 opis pojedynczego przypadku, uwzględniony w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa)”;
- „brak długofalowych (>3 lat) wyników badań dla ofatumumabu, w analizowanej populacji.”

Ograniczenia badań ASCLEPIOS I i II:

- „stosunkowo wysoki odsetek pacjentów przerwał terapię zarówno w grupach badanych jak i kontrolnych (>10%)”;
- „do badania włączano pacjentów z RMS, przy czym finalnie około 94% pacjentów stanowiły osoby z RRMS”;
- „zgodnie z informacją przedstawioną w badaniu, analizę danych z zakresu skuteczności przedstawiono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza ITT), jednakże w przypadku niektórych punktów końcowych liczebności te były niższe od deklarowanych”;
- „w badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia”;
- „wyniki dla niektórych punktów końcowych podano w postaci średniej geometrycznej, co uniemożliwiło obliczenie parametru WMD”;
- „kryterium kwalifikacji do badań to wynik w skali EDSS 0-5,5, a więc nieco wyższy niż w programie lekowym B.29 (do 4,5), co oznacza, że do badania włączano również pacjentów w cięższym stanie, niemniej jednak finalnie średni wynik w skali EDSS pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił około, 2,9 punktu, a zatem mieścił się w zakresie przyjętym w programie lekowym”.

Ograniczenia meta-analizy sieciowej Samjoo i wsp. 2020

- „definicje czasu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności różniły się wielkością podwyższenia wyniku EDSS wymaganego do uznania progresji”;
- „projekty badań i kryteria kwalifikacji pacjentów były stosunkowo podobne, ale między badaniami zaobserwowano niejednorodność w niektórych wyjściowych cechach włączonych grup chorych”;
- „wpływ cech heterogenicznych nie został przeanalizowany w opracowaniu”;

- „do przeglądu kwalifikowano badania przeprowadzone w populacji pacjentów z RMS, przy czym finalnie w większości włączonych do NMA badań uczestniczyli chorzy z RRMS lub stanowili oni zdecydowaną większość”;
- „w sieci uwzględniono wyniki dla placebo z różnych badań, niezależnie od formy podania (doustna/podskórna/domięśniowa itp.)”;
- „w wyniku postępu w praktyce klinicznej, sieci dowodów nie koncentrują się wokół jednego wspólnego komparatora, co powoduje, że niektóre z branych pod uwagę terapii modyfikujących przebieg choroby są połączone przez wiele węzłów”;
- „porównanie z peginterferonem beta przedstawiono jedynie w ramach analizy wrażliwości: badanie ADVANCE (peginterferon β -1a vs placebo), zostało wykluczone z sieci w analizie głównej, ponieważ komisja NICE uznała to badanie odstające od innych i pominęła jego wpływ na wytyczne dotyczące oceny okrelizumabu; z uwagi fakt, że wyniki porównania ofatumumabu z peginterferonem beta 1a cechują się największymi ograniczeniami należy traktować je z ostrożnością”;
- „opracowanie obejmowało krótkoterminowe badania kliniczne, dlatego uzyskane wyniki mogą nie odzwierciedlać wyników długoterminowych”;
- „jedynie jakościowa analiza części aspektów profilu bezpieczeństwa; porównania ilościowe uznano za mniej odpowiednie niż porównania jakościowe, z uwagi na występowanie wielu czynników zakłócających, w tym np. niskie wskaźniki przerwania leczenia w przypadku leków podawanych w szpitalu, niekoniecznie dlatego, że są one bezpieczniejsze lub bardziej tolerowane czy też różny sposób gromadzenia/raportowania/definiowania wyników z zakresu bezpieczeństwa”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

Nie podano.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

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. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$.

Porównanie bezpośrednie OMB vs TERI – wyniki z badań ASCLEPIOS I i II

Ocenę skuteczności OMB względem TERI przeprowadzono na podstawie badań ASCLEPIOS I i ACLEPIOS II. Ze względu na homogeniczność badań, zarówno pod względem metodyki badań, jak i charakterystyki pacjentów, możliwe było przeprowadzenie meta-analizy (bądź analizy zbiorczej) wyników badań. Dodatkowo w większości publikacji wyniki z badań przedstawiano łącznie.

Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

W obu badaniach oraz w analizie zbiorczej wyników z obu badań wykazano istotnie statystycznie mniejszą wartość ARR w grupach stosujących OMB w porównaniu z grupami stosującymi TERI. W badaniu ASCLEPIOS I redukcja ARR wyniosła 51%, a w badaniu ASCLEPIOS II redukcja ARR wyniosła 58%. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Roczny wskaźnik rzutów

Badanie	Skorygowany ARR (95% CI)		RR (95% CI)	p
	Ofatumumab [n/N]	Teryflunomid [n/N]	OMB vs TERI	
ASCLEPIOS I	0,11 (0,09; 0,14) [90/454]	0,22 (0,18; 0,26) [177/452]	0,49 (0,37; 0,65)	<0,001
ASCLEPIOS II	0,10 (0,08; 0,13) [95/469]	0,25 (0,21; 0,30) [198/469]	0,42 (0,31; 0,56)	<0,001
Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	0,11 (0,09; 0,13) [923]	0,24 (0,21; 0,27) [921]	0,460 (0,375; 0,563)	<0,001
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=1,1124 (df=1), p=0,2915			Różnica: -0,13 (-0,17; -0,09) [^]	<0,05 [^]

[^]wartości obliczone przez Autorów AKL na podstawie danych z referencji.

Ocena wskaźników niepełnosprawności

W analizie zbiorczej wyników z obu badań w populacji stosującej OBM, wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia 3-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia niepełnosprawności (redukcja ryzyka o: 35% w badaniu ASCLEPIOS I, o 34% w badaniu ASCLEPIOS II i analizie zbiorczej) oraz wystąpienia 6-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia niepełnosprawności (redukcja ryzyka o: 39% w badaniu ASCLEPIOS I, o 32% w analizie zbiorczej). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Potwierdzone 3- i 6-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności, potwierdzona 6-miesięczna poprawa niesprawności (populacja ogólna)

Badanie	Ofatumumab [n/N] (%)	Teryflunomid [n/N] (%)	HR (95% CI)	p
Potwierdzone 3-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności - liczba zdarzeń/liczba pacjentów [^]				
ASCLEPIOS I	45/465 (11,3)	63/459 (15,4)	0,65 (0,45; 0,96)	<0,05
ASCLEPIOS II	43/479 (10,5)	62/472 (14,6)	0,66 (0,45; 0,97)	<0,05
Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	88/944 (10,9)	125/931 (15,0)	0,66 (0,50; 0,86)	0,002
Potwierdzone 6-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności - liczba zdarzeń/liczba pacjentów (%)[^]				
ASCLEPIOS I	35/465 (8,2)	53/459 (13,0)	0,61 (0,40; 0,93)	<0,05
ASCLEPIOS II	36/479 (8,0)	46/472 (10,9)	0,66 (0,49; 1,17)	>0,05
Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	71/944 (8,1)	99/931 (12,0)	0,66 (0,50; 0,92)	0,01
Potwierdzona 6-miesięczna poprawa niepełnosprawności - liczba zdarzeń/liczba pacjentów (%)[^]				
ASCLEPIOS I	33/375 (9,7)	26/363 (8,2)	1,19 (0,71; 1,98)	>0,05
ASCLEPIOS II	41/374 (12,3)	27/360 (8,1)	1,52 (0,93; 2,47)	>0,05
Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	74/749 (11,0)	53/723 (8,1)	1,35 (0,95; 1,92)	>0,05

[^] oszacowanie metodą Kaplana-Meiera po 24 miesiącach

W analizie zbiorczej wyników z obu badań, w populacji stosującej OMB, wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia:

- potwierdzonego 3-miesięcznego pogorszenia niepełnosprawności w subpopulacji pacjentów:
 - bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania;
 - bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania lub przed zdarzeniem typu potwierdzona 3-/6-miesięczna progresja niepełnosprawności;
- potwierdzonego 6-miesięcznego pogorszenia niepełnosprawności w subpopulacji pacjentów:
 - bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania;
 - bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania lub wcześniejszym zdarzeniem typu potwierdzona 3-/6-miesięczna progresja niepełnosprawności

w porównaniu do populacji pacjentów stosującej TERI. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Potwierdzone 3- i 6- miesięczne pogorszenie niepełnosprawności, potwierdzona 6-miesięczna poprawa niepełnosprawności w podgrupach (analiza zbiorcza wyników badań ASCLEPIOS I i II)

Subpopulacja	Ofatumumab [n/N] (%)	Teryflunomid [n/N] (%)	HR (95% CI)/ redukcja ryzyka*	RR (95% CI)^	P*	NNT (95% CI)*
3-miesięczne potwierdzone pogorszenie niepełnosprawności						
Pacjenci bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania	50/793 (6,3)^	67/661 (10,1)^	0,587 (0,407; 0,848)/ 41,3%	0,62 (0,44; 0,88)	0,004	27 (15; 98)
Pacjenci bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania lub przed zdarzeniem typu potwierdzona 3-/6-miesięczna progresja niepełnosprawności	53/796 (6,7)^	82/676 (12,1)^	0,516 (0,365; 0,729)/ 48,9%	0,88 (0,85; 0,90)	<0,001	19 (12; 40)
6-miesięczne potwierdzone pogorszenie niepełnosprawności						
Pacjenci bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania	42/793 (5,3)	53/661 (8,0)	0,632 (0,421; 0,974)/ 36,8%	0,66 (0,45; 0,97)	0,026	37 (19; 589)
Pacjenci bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania lub wcześniejszym zdarzeniem typu potwierdzona 3-/6-miesięczna progresja niepełnosprawności	45/796 (5,7)	66/674 (9,8)	0,551 (0,377; 0,805)/ 44,9%	0,58 (0,40; 0,83)	0,002	25 (15;71)

^wartość obliczona przez autorów Analizy na podstawie danych z referencji;

*wartość podana w referencji;

HR liczony modelem regresji Cox'a ze skorygowaniem

Punkty końcowe związane z wynikami rezonansu magnetycznego (MRI)

Analiza wyników wykazała, że stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z istotnie statystycznie niższą liczbą nowych zmian GD+ w obrazach T1-zależnych (analiza indywidualnych wyników jak i analiza zbiorcza/meta-analiza badań ASCLEPIOS I i II), roczną liczbą nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych (analiza indywidualnych wyników i meta-analiza badań ASCLEPIOS I i II).

Redukcja liczby zmian GD+ w obrazach T1-zależnych wyniosła 94-97% w populacji pacjentów stosujących OMB. Redukcja rocznej liczby nowych lub powiększających się z zmian w obrazach T2-zależnych wyniosła 82-85% w populacji pacjentów stosujących OMB. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Nie wykazano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami w zakresie średnich rocznych zmian objętości mózgu, natomiast wyniki meta-analizy obu badań wykazały istotnie statystycznie mniejszą redukcję objętości mózgu w wyniku zastosowania OMB, w porównaniu z TERI.

Tabela 19. Wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (populacja ogólna; analiza ITT)

Badanie	Ofatumumab	Teryflunomid	wielkość (95% CI)*	p
Liczba zmian GD+ w obrazach T1-zależnych w przeliczeniu na skan, średnia (95% CI)				
ASCLEPIOS I	0,01 (0,01; 0,02) N=432	0,45 (0,36; 0,58) N=422	RR=0,03 (0,01; 0,05)	<0,001
ASCLEPIOS II	0,03 (0,02; 0,05) N=439	0,51 (0,40; 0,66) N=434	RR=0,06 (0,04; 0,10)	<0,001
Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	0,02 (0,01; 0,03)	0,50 (0,42; 0,59)	% różnica*: 95,9%	<0,001
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,2103 (df=1), p=0,6465			WMD=-0,46 (-0,54; -0,37)	<0,05^
Liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych w momencie zakończenia badania, średnia w przeliczeniu na rok (95% CI)				
ASCLEPIOS I	0,72 (0,61; 0,85) N=440	4,00 (3,47; 4,61) N=431	RR=0,18 (0,15; 0,22)	<0,001
ASCLEPIOS II	0,64 (0,55; 0,75) N=448	4,15 (3,64; 4,74) N=443	RR=0,15 (0,13; 0,19)	<0,001

Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	-	-	-	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,2103 (df=1), p=0,6465			WMD=-3,40 (-3,81; -2,99)	<0,05
Zmiana objętości mózgu, roczny wskaźnik zmiany* (95% CI)				
ASCLEPIOS I	-0,28 (-0,34; -0,22) N=418	-0,35 (-0,41; -0,29) N=409	Różnica [§] =0,07 (-0,02; 0,15)	0,12
ASCLEPIOS II	-0,29 (-0,35; -0,23) N=437	-0,35 (-0,42; -0,29) N=434	Różnica [§] =0,07 (-0,02; 0,15)	0,13
Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	-	-	-	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,2103 (df=1), p=0,6465			WMD=0,065 (0,004; 0,13)	<0,05

RR (ang. rate ratio) – współczynnik częstości; N – liczba ocenianych pacjentów;

*Wartości podane w referencji; dla liczby zmian GD+ oraz liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych analiza przeprowadzona z zastosowaniem modelu negatywnej regresji binominalnej;

§ punkty procentowe;

Roczne tempo zmian objętości mózgu oszacowano zgodnie z nachyleniem z modelu współczynników losowych, na podstawie oceny procentowej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w objętości mózgu wykonanej w 12., 24. miesiącu i na koniec badania.

Zmiana stężenia łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu

Stężenie neurofilamentu stanowi biomarker odzwierciedlający degenerację aksonów; białko to jest głównym składnikiem cytoszkieletu aksonalnego i jest uwalniane po uszkodzeniu neuronów.

Analiza wyników wykazała, że stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z istotnie statystycznie niższym stężeniem łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu w 3., 6. i 12. miesiącu terapii (analiza indywidualnych wyników badań ASCLEPIOS I i II – redukcja o 7 do 27%). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Stężenie łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu (populacja ogólna)

Badanie	Ofatumumab	Teryflunomid	% różnica*	p
	średnia geometryczna (95% CI) (pg/ml)			
Stężenie łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu w 3 miesiącu terapii				
ASCLEPIOS I	8,8 (8,5; 9,1) N=430	9,4 (9,1; 9,8) N=404	7%	0,01
ASCLEPIOS II	8,9 (8,6; 9,2) N=425	10,0 (9,7; 10,4) N=423	11%	<0,001
Stężenie łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu w 12 miesiącu terapii				
ASCLEPIOS I	7,0 (6,7; 7,3) N=414	9,6 (9,2; 10,1) N=399	27%	<0,001
ASCLEPIOS II	7,1 (6,8; 7,4) N=406	9,5 (9,1; 10,0) N=406	26%	<0,001
Stężenie łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu w 24 miesiącu terapii				
ASCLEPIOS I	6,9 (6,6; 7,2) N=371	9,0 (8,6; 9,5) N=350	23%	<0,001
ASCLEPIOS II	6,8 (6,5; 7,1) N=345	9,0 (8,6; 9,4) N=349	24%	<0,001

Czas do przerwania udziału w badaniu i czas do przerwania terapii

Analiza wyników badania ASCLEPIOS I wykazała, że stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem przerwania terapii. Analiza wyników z badania ASCLEPIOS II oraz meta-analiza wyników obu badań wykazała, że stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z brakiem istotnych różnic w zakresie ryzyka przerwania terapii.

Tabela 21. Odsetek pacjentów, którzy przegrali terapię (populacja ogólna)

Badania	Ofatumumab [n/N] (%)	Teryflunomid [n/N] (%)	RR (95% CI)	p*	NNT (95% CI)*
ASCLEPIOS I	65*/465 (14,0)	98*/462 (21,2)	0,66 (0,50; 0,88)	<0,05	14 (9; 43)
ASCLEPIOS II	96*/481 (20,0)	102*/474 (21,5)	0,93 (0,72; 1,19)	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (Random effects) Cochran Q=3,1347 (df=1), p=0,0766			0,79 (0,56; 1,10)	>0,05	-

*wartość obliczona przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji

NEDA-3

Punkt końcowy NEDA-3 oznaczający brak aktywności choroby zdefiniowano jako spełnienie jednocześnie 3 kryteriów: braku sześciomiesięcznego potwierdzonego pogorszenia niepełnosprawności, braku rzutu, braku nowych zmian GD+ w obrazach T1-zależnych i braku nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych.

Zbiorcza analiza wyników z obu badań wykazała, że stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z istotnie statystycznie 3-krotnie wyższą szansą uzyskania braku aktywności choroby (złożony punkt końcowy NEDA-3) w 0-12 miesiącu terapii oraz 8-krotnie wyższą szansą uzyskania braku aktywności choroby (złożony punkt końcowy NEDA-3) w 12-24 miesiącu terapii.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności. Brak aktywności choroby (NEDA-3) (populacja ogólna; analiza zbiorcza wyników badań ASCLEPIOS I i II)

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Ofatumumab	Teryflunomid	OR (95% CI)*	p*
NEDA-3 (%)	0-12 miesięcy	47,0%	24,5%	3,36 (2,67; 4,21)	<0,001
	12-24 miesiąc	87,8%	48,2%	8,09 (6,26; 10,45)	<0,001

*wartości podane w referencji



Porównanie pośrednie OMB vs. DMF, TERI, INFB-1a, INFB-1b , PEG-IFNB-1a, GA

Skuteczność ofatumumabu względem reszty komparatorów (interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu, octanu glatirameru oraz fumaranu dimetylu) została oceniona w sposób pośredni na podstawie zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową Samjoo i wsp. 2020. Porównanie dla peginterferonu beta-1a zostało przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości w opracowaniu Samjoo i wsp. 2020, ponieważ NICE uznał wyniki badania dotyczącego tej technologii za odstające od innych (szczegóły przedstawione w rozdz. 14.12 AKL wnioskodawcy).

Roczny wskaźnik rzutów

Analiza wykazała, że stosowanie OMB wiąże się z statystycznie istotną redukcją rocznej liczby rzutów w porównaniu do wszystkich komparatorów (DMF, TERI, INFB-1a, INFB-1b , PEG-IFNB-1a, GA).

Tabela 24. Roczny wskaźnik rzutów (populacja ogólna) Porównanie OMB vs komparator. [metaanaliza]

Komparator	Mediana RR (95% CI)*	p*
Interferon beta-1a (domięśniowo)	0,38 (0,27;0,53)	<0,05
Interferon beta-1b (podskórnice)	0,44 (0,31;0,63)	<0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,45 (0,35;0,56)	<0,05
Octan glatirameru, 40 mg	0,45 (0,30;0,70)	<0,05
Interferon beta-1a (podskórnice), 44 µg	0,48 (0,35;0,68)	<0,05
Octan glatirameru, 20 mg	0,48 (0,35;0,68)	<0,05
Fumaran dimetylu	0,59 (0,41;0,86)	<0,05
peginterferonu beta-1a*	0,47 (0,29; 0,73)	<0,05

RR - współczynnik częstości (ang. rate ratio)

*porównanie przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości

Potwierdzona progresja niepełnosprawności

Progresja niepełnosprawności była definiowana jako złożony wzrost wyniku w skali EDSS, utrzymujący się przez określony czas (3 lub 6 miesięcy). Definicje progresji (pogorszenia) różniły się między badaniami. Wnioskodawca przedstawiał również wyniki analizy przy użyciu kryteriów definicji z badania OPERA. Wyniki te były zgodne z wynikami dla kryteriów predefiniowanych, dlatego odstąpiono od przedstawienia ich w AWA.

Analiza wykazała, że stosowanie OMB wiąże się z statystycznie istotnym wydłużeniem czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do INFB-1b (domięśniowo i podskórnice), TERI, INFB-1a oraz DMF. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic zakresie czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do GA oraz PEG-IFNB-1a.

Analiza wykazała, że stosowanie OMB wiąże się z statystycznie istotnym wydłużeniem czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do TERI. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do DMF, INFB-1b (domięśniowo i podskórnie), GA oraz PEG-IFNB-1a.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności. Czas do 3- i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności według kryteriów predefiniowanych. Porównanie OMB vs komparator. [metaanaliza]

Komparator	Mediana HR (95% CI)*	p*
Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3)		
Interferon beta-1a (domięśniowo)	0,57 (0,35;0,93)	<0,05
Interferon beta-1b (podskórnie)	0,58 (0,34;0,97)	<0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,66 (0,49;0,88)	<0,05
Octan glatirameru, 40 mg	0,70 (0,41;1,16)	>0,05
Interferon beta-1a (podskórnie), 44 µg	0,59 (0,36;0,94)	<0,05
Octan glatirameru, 20 mg	0,68 (0,41;1,12)	>0,05
Fumaran dimetylu	0,57 (0,35;0,93)	<0,05
peginterferonu beta-1a*	0,73 (0,39; 1,36)	>0,05
Czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności		
Interferon beta-1a (domięśniowo)	0,76 (0,42;1,32)	>0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,68 (0,48;0,96)	<0,05
Interferon beta-1a (podskórnie), 44 µg	0,68 (0,35;1,35)	>0,05
Octan glatirameru, 20 mg	0,69 (0,39;1,25)	>0,05
Fumaran dimetylu	0,80 (0,44;1,42)	>0,05
peginterferonu beta-1a*	1,15 (0,52; 2,56)	>0,05

*porównanie przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie OMB vs TERI – wyniki z badań ASCLEPIOS I i II

Profil bezpieczeństwa terapii OMB względem TERI analizowano odrębnie dla każdego z badań, a także w formie skumulowanych wyników obu badań (metaanaliza). Poszczególne wyniki dla badań ASCLEPIOS I oraz ASCLEPIOS II zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2. ALK wnioskodawcy.

Zbiorcza analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała, że stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem, zaburzeń ze strony nerek i dróg moczowych ogółem; zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem, w tym: łysienia, świądu, wyprysku; zaburzeń naczyniowych ogółem, w tym: nadciśnienia w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

Zbiorcza analiza wyników z obu badań wykazała, że stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii, infekcji, ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich infekcji, ciężkich reakcji związanych z podaniem leku, nowotworów złośliwych) oraz zgonów w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

Zbiorcza analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała, że stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania leku ogółem; urazów, zatruc i powikłań po zabiegach ogółem w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

Tabela 26. Ogólny profil bezpieczeństwa (populacja ogólna; analiza zbiorcza wyników badań ASCLEPIOS I i II)

Punkt końcowy	Ofatumumab, N=946 n (%)	Teryflunomid, N=936 n (%)	RR/Peto OR (95% CI)*/OR (95% CI)^	p*
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	791 (84)	788 (84)	RR=0,99 (0,95; 1,03)	>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	54 (6)	49 (5)	RR=1,09 (0,75; 1,59)	>0,05
Infekcje	488 (52)	493 (53)	RR=0,98 (0,90; 1,07)	>0,05
Ogólnoustrojowe reakcje związane z wstrzyknięciem leku†	191 (20)	140 (15)	RR=1,33 (0,74; 2,39)	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane	86 (9)	74 (8)	RR=1,15 (0,85; 1,55)	>0,05
Ciężkie infekcje‡	24 (3)	17 (2)	RR=1,40 (0,76; 2,58)	>0,05
Ciężkie reakcje związane z wstrzyknięciem leku	2 (0,2)	0 (0)	Peto OR=7,36 (0,46; 117,80)	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane – nowotwory złośliwe	5 (0,5)	4 (0,4)	RR=1,24 (0,33; 4,60)	>0,05
Zgony	0 (0)	1 (0,1)	Peto OR =0,13 (0,003; 6,75)	>0,05
Poszczególne zdarzenia niepożądane				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	32 (3,4%)	44 (4,7%)	RR=0,72 [0,46; 1,12] OR=0,71 [0,43; 1,16]	>0,05
Zaburzenia kardiologiczne	26 (2,7%)	33 (3,5%)	RR=0,78 [0,47; 1,29] OR=0,77 [0,44; 1,35]	>0,05
Zaburzenia endokrynne	9 (1,0%)	3 (0,3%)	RR=2,97 [0,87; 10,11] OR=2,99 [0,74; 17,20]	>0,05
Zaburzenia okulistyczne	55 (5,8%)	59 (6,3%)	RR=0,92 [0,65; 1,31] OR=0,92 [0,62; 1,37]	>0,05
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	224 (23,7%)	286 (30,6%)	RR=0,77 [0,67; 0,90] OR=0,71 [0,57; 0,87]	<0,05
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	257 (27,2%)	203 (21,7%)	RR=1,25 [1,07; 1,47] OR=1,35 [1,08; 1,67]	<0,05
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	17 (1,8%)	17 (1,8%)	RR=0,99 [0,51; 1,90] OR=0,99 [0,47; 2,08]	>0,05
Zaburzenia ze strony układu immunologicznego	16 (1,7%)	27 (2,9%)	RR=0,59 [0,32; 1,07] OR=0,58 [0,29; 1,12]	>0,05
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	488 (51,6%)	493 (52,7%)	RR=0,98 [0,90; 1,07] OR=0,96 [0,80; 1,15]	>0,05
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	278 (29,4%)	226 (24,1%)	RR=1,22 [0,05; 1,42] OR=1,31 [1,06; 1,61]	<0,05
Nieprawidłowe wyniki badań	201 (21,2%)	192 (20,5%)	RR=1,04 [0,87; 1,23] OR=1,05 [0,83; 1,31]	>0,05
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	53 (5,6%)	72 (7,7%)	RR=0,73 [0,52; 1,02] OR=0,71 [0,48; 1,04]	>0,05
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	247 (26,1%)	230 (24,6%)	RR=1,06 [0,91; 1,24] OR=1,08 [0,88; 1,34]	>0,05
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)	24 (2,5%)	23 (2,5%)	RR=1,03 [0,59; 1,80] OR=1,03 [0,55; 1,93]	>0,05
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	272 (28,8%)	300 (32,1%)	RR=0,90 [0,78; 1,03] OR=0,86 [0,70; 1,05]	>0,05
Zaburzenia psychiatryczne	154 (16,3%)	135 (14,4%)	RR=1,13 [0,91; 1,40] OR=1,15 [0,89; 1,50]	>0,05
Zaburzenia ze strony nerek i dróg moczowych	52 (5,5%)	73 (7,8%)	RR=0,70 [0,50; 0,99] OR=0,69 [0,47; 1,01]	<0,05

Zaburzenia ze strony układu rozrodczego i piersi	58 (6,1%)	79 (8,4%)	RR=0,73 [0,52; 1,01] OR=0,71 [0,49; 1,02]	>0,05
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	106 (11,2%)	117 (12,5%)	RR=0,90 [0,70; 1,15] OR=0,88 [0,66; 1,18]	>0,05
Zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej	158 (16,7%)	238 (25,4%)	RR=0,66 [0,55; 0,79] OR=0,59 [0,47; 0,74]	<0,05
Zaburzenia naczyniowe	55 (5,8%)	77 (8,2%)	RR=0,71 [0,51; 0,98] OR=0,69 [0,47; 1,00]	<0,05

† Uwzględniono tylko reakcje lub objawy, które wystąpiły w ciągu 24 godzin po wstrzyknięciu (tj. czas do wystąpienia reakcji ≤ 24 godziny).

‡ Poważne zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które zgłaszano w grupie ofatumumabu, to zapalenie wyrostka robaczkowego (u 8 pacjentów), zapalenie żołądka i jelit (u 3), zakażenie dróg moczowych (u 3), grypa (u 2) i zapalenie pęcherza, zakażenie dróg moczowych escherichia, zakażenie nerek, zakażenie dolnych dróg oddechowych, posocznica neutropeniczna, zapalenie kości i szpiku, zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, urosepsa i wirusowe zakażenie dróg oddechowych (u 1 pacjenta). Poważne zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które zgłaszano w grupie teryflunomidu, obejmowały zapalenie wyrostka robaczkowego (u 2 pacjentów), zakażenie dróg moczowych (u 2) i ropień gruczołów potowych, zakażenie kamykoblakteryą, zapalenie pęcherza, grypowe zapalenie płuc, zapalenie kości i szpiku, zanokcica, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, ropień pooperacyjny, zapalenie jajowodów, posocznica, wirusowe zapalenie mózgu odkleszczowe i zakażenie wirusowe (u 1 pacjenta).

Porównanie pośrednie OMB vs. DMF, TERI, INFB-1a, INFB-1b, PEG-IFNB-1a, GA

Profil bezpieczeństwa OMB względem wszystkich komparatorów oceniono na podstawie analizy jakościowej oraz ilościowej (NMA). Do meta-analizy sieciowej dotyczącej bezpieczeństwa włączono dodatkowo trzy badania, spełniające kryteria włączenia. Poniżej przedstawiono wyniki analizy ilościowej.

Przerwanie leczenia

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w populacji stosującej OMB w porównaniu do wszystkich komparatorów.

Analiza wykazała, że stosowanie OMB wiąże się z statystycznie istotnym niższym ryzykiem przerywania leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu do GA (20 mg) oraz INFB-1a (podskórnie). Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie ryzyka przerywania leczenia z dowolnej przyczyny w populacji stosującej OMB w porównaniu do INFB-1a (domięśniowo), INFB-1b (podskórnie), TERI, GA (40 mg), DMF.

Tabela 27. Przerwanie leczenia. Porównanie OMB vs komparator. [metaanaliza]

Komparator	Mediana HR (95% CI)*	p*
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych		
Interferon beta-1a (domięśniowo)	1,21 (0,43;3,13)	>0,05
Interferon beta-1b (podskórnie)	0,7 (0,17;2,43)	>0,05
Teryflunomid, 14 mg	1,09 (0,58;2,1)	>0,05
Octan glatirameru, 40 mg	0,75 (0,17;3,03)	>0,05
Interferon beta-1a (podskórnie), 44 µg	0,69 (0,25;1,69)	>0,05
Octan glatirameru, 20 mg	1,03 (0,34;2,56)	>0,05
Fumaran dimetylu	1,33 (0,46;3,58)	>0,05
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny		
Interferon beta-1a (domięśniowo)	0,74 (0,45;1,13)	>0,05
Interferon beta-1b (podskórnie)	1,01 (0,57;1,64)	>0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,75 (0,56;1,0)	>0,05
Octan glatirameru, 40 mg	0,53 (0,28;0,99)	<0,05
Interferon beta-1a (podskórnie), 44 µg	0,55 (0,34;0,85)	<0,05
Octan glatirameru, 20 mg	0,91 (0,56;1,37)	>0,05
Fumaran dimetylu	0,84 (0,52;1,31)	>0,05

*porównanie przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości

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. Poniżej przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu.

Badanie jednoramienne ALITHIOS

W ramach przeglądu wnioskodawca odnalazł również badanie jednoramienne, eksperymentalne, fazy 3b, którego celem była ocena długofalowych efektów stosowania OMB (do 5 lat) u pacjentów uczestniczących wcześniej w innych badaniach klinicznych (ASCLEPIOS I/II, APLIOS czy APOLITOS). Głównym punktem końcowym badania jest ocena bezpieczeństwa choroby, a pozostałe oceniane punkty końcowe dotyczą bezpieczeństwa. Badanie dalej trwa, dlatego jedyne dostępne szacunkowe wyniki dla 1671 pacjentów zostały przedstawione w abstrakcie konferencyjnym i dotyczyły przyczyny przerwania terapii OMB. Spośród 1671 pacjentów, ogółem 53 (3,3%) przerwało terapię OMB z następujących (najczęstszych) przyczyn:

- decyzja pacjenta/opiekuna (0,9%);
- z powodu zdarzeń niepożądanych (0,5%);
- decyzja lekarza (0,2%)

Analizy zbiorcze

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa wnioskodawca uwzględnił 2 analizy zbiorcze dotyczące bezpieczeństwa ofatumumabu stosowanego w rekomendowanych dawkach.

Celem analizy zbiorczej Bar-Or i wsp. 2020, opublikowanej w formie abstraktu konferencyjnego była ocena tolerancji różnych dawek i sposobów podania ofatumumabu (podskórnie, dożylnie) w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym czy reumatoidalnym zapaleniem stawów. W analizie stwierdzono, że ofatumumab stosowany w rekomendowanej dawce 20 mg podskórnie był lepiej tolerowany niż ofatumumab stosowany w postaci dożylnej lub wyższych dawkach.

Celem analizy zbiorczej Cross i wsp. 2020, opublikowanej w formie abstraktu konferencyjnego była ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu w dawce 20 mg podskórnie, co miesiąc, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego. W analizie uwzględniono 1873 pacjentów, a mediana czasu trwania terapii wyniosła 21,0 miesięcy (1903 pacjento-lat) w przypadku pacjentów stosujących ciągle ofatumumab i 4,4 miesiąca w przypadku pacjentów przestawionych na terapię analizowaną interwencją (215,6 pacjento-lat; ogółem okres ekspozycji wynosił łącznie w obu grupach 2118,6 pacjento-lat). Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa były zgodne z wynikami badań ASCLEPIOS I i II.

Szczegółowy opis badań przedstawiono w rozdz. 14.7.2. AKL wnioskodawcy.

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

W AKL wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie na stronach URPL, EMA, FDA, HC, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Jako datę wyszukiwania wskazano 14.02.2021 r. (aktualizacja: 16.08.2021 r.). W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- EMA: ChPL Kesimpta oraz streszczenie EPAR
- FDA: ulotkę dołączoną do produktu leczniczego Kesimpta
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb (2021): raporty dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ofatumumabu, zgłoszone przez stronę WHO VigiBase
- UPRL (2014): zalecenie dotyczące badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem (Arzerra)

Szczegółowy opis odnalezionych referencji przedstawiono w rozdz. 14.7.1 AKL wnioskodawcy.

W ramach wyszukiwania własnego, przeprowadzonego w dniu 16.12.2021 r., analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych dodatkowych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących OMB.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Najważniejszymi i najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (39,4%), ogólnoustrojowe reakcje związane ze wstrzyknięciem (20,6%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (10,9%) oraz zakażenia dróg moczowych (11,9%).

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z większością wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów, tj.: fumaranem dimetylu, octanem glatirameru, interferonem beta-1a, interferonem beta-1b oraz peginterferonem beta-1a.

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania bezpośredniego tylko względem jednego ze wskazanych komparatorów, dla którego odnaleziono badania. Wnioskodawca przedstawił wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych (ASCLEPIOS I i ACLEPIOS II), oceniających skuteczność i bezpieczeństwo OMB względem TER1 w populacji pacjentów z RMS (94% pacjentów z RRMS). Ze względu na wysoką homogeniczność obu badań wyniki opisywano łącznie. Przedstawione wyniki wykazały skuteczność OMB w porównaniu z TER1 odnośnie redukcji nasilenia objawów choroby oraz poprawy stopnia sprawności pacjentów. Dodatkowo wyniki badań wykazały akceptowalny profil bezpieczeństwa OMB. Nie wykazano istotnie statystycznych różnic w zakresie wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, a najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje związane z wstrzyknięciem, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg moczowych.

Odnaleziono także przegląd systematyczny z metaanalizą Samjoo i wsp., 2020, na podstawie którego przedstawiono porównanie pośrednie względem pozostałych komparatorów (DMF, IFNB-1a, IFNB-1a, IFNB-1b, GA, TER1). Przegląd oceniono w skali AMSTAR 2 jako przegląd o umiarkowanej jakości. Wyniki metaanalizy wskazują, że OMB jest terapią istotnie statystycznie skuteczniejszą od wszystkich analizowanych komparatorów uwzględnionych w programie lekowym B.29 w zakresie redukcji rocznej liczby rzutów, a od większości komparatorów w zakresie wydłużenia czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności.

Poza wspomnianym wyżej przeglądem systematycznym w ramach wyszukiwania opracowań wtórnych zidentyfikowano 5 innych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia: Samjoo i wsp. 2021, Liu i wsp. 2021, Cotchett i wsp. 2021, Margoni i wsp. 2021, CADTH 2021. Wszystkie ocenione w skali AMSTAR 2 jako przeglądy o niskiej lub krytycznie niskiej jakości. Wyniki odnalezionych przeglądów są zbieżne z wynikami skuteczności i bezpieczeństwa ofatumumabu przedstawionymi w ramach AKL wnioskodawcy: ofatumumab jest istotnie skuteczniejszy pod względem redukcji wskaźników rzutów w porównaniu do komparatorów.

Należy także zwrócić uwagę, iż aktualnie trwają procesy refundacyjne innych leków, które mają być stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.

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 była: „ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i perspektywy społecznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kesimpta (ofatumumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach istniejącego programu wielolekowego B.29.”

W ramach AE przeprowadzono porównanie kosztów stosowania OMB z lekami aktualnie refundowanymi w programie lekowym B.29, czyli fumaranem dimetylu, teryflunomidem, octanem glatirameru, interferonem beta-1a (30µg), interferonem beta-1a (44 µg), interferonem beta-1b oraz peginterferonem beta-1a.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). W analizie wnioskodawcy przedstawiono również perspektywę społeczną. Analizowany problem zdrowotny może generować koszty pośrednie, wpływając na pacjentów w wieku produktywnym. Uwzględniono dożywny horyzont czasowy wynoszący 65 lat (maksymalny możliwy horyzont czasowy modelu, w ramach którego umiera co najmniej 98% pacjentów).

Jako technikę analityczną przyjęto analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost utility analysis). Przedstawiono również zestawienie kosztów-konsekwencji.

Do przeprowadzenia oszacowań CUA wykorzystano model globalny, który „został przystosowany do warunków polskich poprzez uwzględnienie polskich danych oraz wprowadzenie charakterystycznych dla warunków polskich punktów końcowych analizy ekonomicznej (np. progowe ceny wnioskowanej technologii).” W przypadku braku dostępności danych dotyczących warunków polskich, wykorzystywano dane pochodzące z badań klinicznych oraz przeprowadzono ocenę konwergencji z dostępnymi, niepełnymi informacjami dotyczącymi pacjentów leczonych w Polsce.

Model dostarczony przez wnioskodawcę został skonstruowany na podstawie kohortowego modelu Markowa opierającego się na 10 punktach EDSS, przedstawiających 11 stanów zdrowia (w tym zgon). „W modelu symulowane były bezpośrednio dwie kohorty pacjentów, jedna kohorta dla sekwencji leczenia rozpoczynającego się od wnioskowanej technologii i druga rozpoczynająca się od komparatora.” Pacjent w modelu rozpoczyna leczenie za pomocą jednej z porównywanych interwencji lub ocenianej technologii oraz charakteryzuje się wynikiem EDSS. Pacjent w kolejnym cyklu może zmienić lek w ramach programu lekowego, przejść do następnej linii leczenia (PL B.46), do stanu nieuwzględniającego aktywnego leczenia lub do stanu absorbującego, czyli „zgon”. W następnym cyklu może również zmienić się wynik EDSS pacjenta (zmniejszyć lub zwiększyć) lub może on pozostać bez zmian. Pacjenci, którzy osiągnęli próg leczenia (EDSS równy 6 lub wyższy) automatycznie przechodzą na stosowanie BSC, bez możliwości korzystania z leków modyfikujących przebieg choroby. Prawdopodobieństwa wyżej opisanych przejść w modelu oparte są na podstawie wyników skuteczności z badań klinicznych odpowiednich leków. Zastosowano również „częściową pamięć charakterystyk pacjentów” poprzez wprowadzenia dodatkowych 6 stanów tunelowych, pozwalających modelowi rozróżniać pacjentów leczonych danym lekiem przez różne okresy.

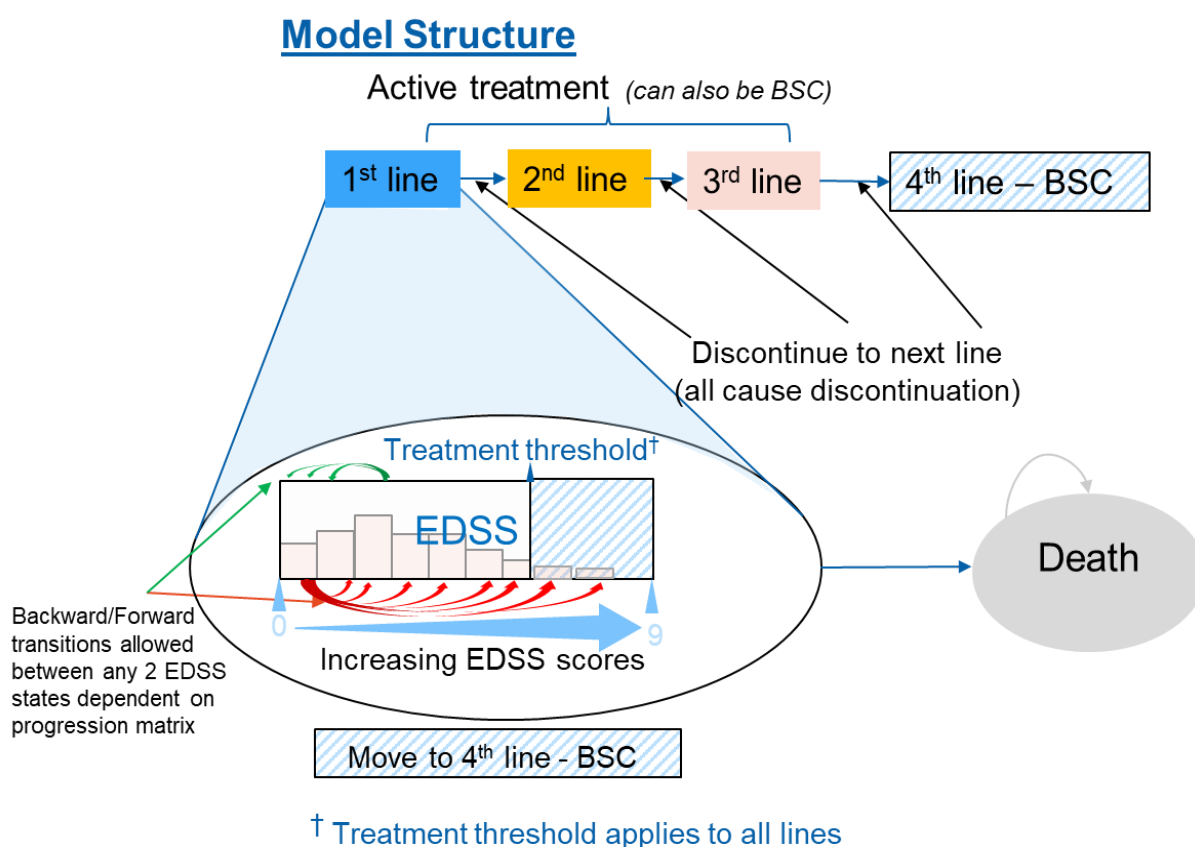
„Cykl modelu wnioskodawcy ustalono na poziomie 1 roku statystycznego (z zastosowaniem korekty połowy cyklu), przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- zmiennej długości trwania rzutu choroby (przy uwzględnieniu cyklu rocznego wszystkie modelowane zdarzenia zostaną zakończone);
- częstotliwości dokonywania oceny skuteczności klinicznej porównywanych interwencji w ramach praktyki klinicznej w Polsce (por. załączniki B.29. i B.46. do Obwieszczenia”).

W celu oszacowania opłacalności stosowania ocenianej technologii medycznej względem komparatorów wykorzystano następujące parametry:

- wagi użyteczności,
- koszt stosowania porównywanych leków;
- koszt podania/wydania pacjentowi leku w ramach programów lekowych B.29. i B.46.;
- koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją analizowanych programów lekowych;
- koszt opieki wspomagającej;
- koszt leczenia rzutu choroby;
- koszt leczenia działań niepożądanych.

Poniżej przedstawiono strukturę adaptowanego modelu.



Rysunek 1. Struktura modelu

Model został opracowany w programie MS Excel, zawiera elementy stworzone w VBA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu wnioskodawcy uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- prawdopodobieństwa przejścia między stanami EDSS w naturalnym przebiegu choroby oraz modyfikacji przebiegu choroby za pomocą leków,
- częstość rzutów choroby w jej naturalnym przebiegu oraz podczas modyfikacji przebiegu choroby za pomocą leków,

- prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia ze wszystkich przyczyn poza zgonem i osiągnięciem maksymalnego EDSS,
- roczne ryzyko występowania łagodnych i poważnych zdarzeń niepożądanych,
- prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej oraz względne ryzyko zgonu wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Charakterystykę pacjentów wchodzących do modelu określono na podstawie populacji włączonej do badań klinicznych ACLEPIOS I i II, które zostały opisane w AKL wnioskodawcy. „

Pominięto pacjentów

w stanach EDSS 6-9 punktów, stanowiących w sumie 0,9%. Dokładna charakterystyka pacjentów została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 28. Charakterystyka wejściowa pacjentów z RRMS

Parametr	Wartość
Rozkład EDSS (1773 pacjentów)	
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████

W celu przedstawienia w modelu procesu przejścia pacjentów między stanami EDSS w naturalnym przebiegu choroby, wykorzystano dane z kohortowego badania British Columbia (Palace 2014) – zbioru danych wykorzystywanego w ocenach ekonomicznych. W przypadku stosowania leków modyfikujących przebieg choroby, do danych pochodzących z British Columbia, uwzględniono również zmniejszenie tempa progresji choroby wynikająca ze stosowania leków. Zmiana tempa progresji została przyjęta na podstawie wyników meta-analizy sieciowej opisanej w niniejszej AWA. Macierze przejść między stanami przedstawiono w rozdziale 3.5.1. oraz 3.5.2. AE wnioskodawcy.

Analogicznie do parametru dotyczącego przejść między stanami EDSS, uwzględniono również ryzyko występowania rzutów choroby. Rozpatrywano je pod względem występowania zależnego i niezależnego od stanu EDSS. W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono wskaźniki rzutów jako niezależne od stanów EDSS. Jednocześnie założono na podstawie analizy Tremlett 2008, że częstość występowania rzutów maleje z czasem po diagnozie choroby o 17% co pięć lat. Wskaźnik rzutów choroby dla każdego ze stosowanych leków oszacowano na podstawie wyników metaanalizy.

„(...) w analizie dokonano pragmatycznego wyboru, zgodnie z którym liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane oraz liczba pacjentów, u których wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane, była rejestrowana w każdym z kluczowych badań dotyczących leczenia.” Wnioskodawca na tej podstawie oszacował roczne prawdopodobieństwa wystąpienia niekorzystnych, łagodnych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych. „Przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych było stałe w czasie i niezależne od długości stosowania danego leku.”

Śmiertelność pacjentów oszacowano na podstawie prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej, uwzględniając wiek oraz płeć chorych wchodzących do modelu. Następnie skorygowano ją o ryzyko zgonu

zależne od poziomu niepełnosprawności EDSS (Pokorski 1997). W ramach analizy wrażliwości korekcję wykonano poprzez przyjęcie ogólnego względnego ryzyka zgonu dla wszystkich pacjentów z SM (Jick 2014).

W celu określenia prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia z jakichkolwiek przyczyn poza zgonem oraz osiągnięciem EDSS wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące liczby pacjentów zagrożonych zdarzeniem dyskontynuacji, liczby pacjentów którzy doświadczyli dyskontynuacji oraz czas trwania badania. Przyjęto bezwzględne prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia dla każdej terapii na podstawie wyników metaanalizy sieciowej, przyjmując wartości dla OMB jako wartość referencyjną.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt stosowania porównywanych leków;
- koszt podania/wydania pacjentowi leku w ramach programów lekowych B.29. i B.46.;
- koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją analizowanych programów lekowych;
- koszt opieki wspomagającej;
- koszt leczenia rzutu choroby;
- koszt leczenia działań niepożądanych.

Ceny wnioskowanego leku zostały przedstawione przez wnioskodawcę,

W pierwszym roku

modelu uwzględniono zużycie 15-stu opakowań ocenianej technologii medycznej (dawka nasycająca), w drugim roku oraz kolejnych latach przyjęto zużycie 12-stu opakowań. Po uzupełnieniu względem wymagań minimalnych wnioskodawca zaciągnął koszty leków refundowanych w programie lekowym z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 21 października 2021 r., aktualnego na dzień złożenia wniosku. Koszty te zweryfikowano i nie różnią się od cen przedstawionych w Obwieszczeniu MZ z 20 grudnia 2021 r. Roczny koszt terapii danym lekiem obliczono przeliczając liczbę opakowań leku stosowanych w terapii w ciągu roku. Założono, że pacjent stosuje się do zalecanego dawkowania. Koszty realizowania świadczeń zaciągnięto z załączników do Zarządzeń Prezesa NFZ.

Oszacowano również koszt jednostkowy utraty produktywności. „Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Finansów PKB w 2020 roku wyniósł 2 234,6 mld PLN i przeciętna liczba osób zatrudnionych w tym okresie wyniosła 10 511 tys. osób. PKB na jednego pracującego wyniosło więc 212 596 PLN. Uwzględniając dodatkowo korektę produkcji krańcowej (0,65) określono koszt jednostkowy utraty produktywności w płatnej pracy wynoszący 138 188 PLN na jednego pracującego na rok, co przekłada się na utratę 68,27 PLN za godzinę pracy (przy uwzględnieniu 250 dni pracujących w roku po 8 godzin dziennie) lub 546,20 PLN za dzień pracy.” Przyjęto stały koszt utraty produktywności w całym horyzoncie modelu. W ramach analizy wrażliwości przyjęto dane przedstawione w badaniu Orlewska 2005, uwzględniające informacje o kosztach jednostkowych opieki nieformalnej, wynoszących 12,78 PLN za godzinę.

Koszty podawania leków, monitorowania choroby i leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono opierając się na poprzednich analizach opublikowanych przez Agencję. Na podstawie poprzednich raportów zawierających informacje o sposobie rozliczania OMB, wnioskodawca założył, że podanie leku dożylnego będzie związane z hospitalizacją pacjenta i kosztem na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” – 486,72 PLN. Koszt administracji leków podawanych drogą doustną, domięśniową lub podskórna ustalono na poziomie 108,16 PLN – 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Dla leków podawanych z niską częstotliwością (kladrybina, okrelizumab, alemtuzumab) uwzględniono dodatkowo wizyty szpitalne związane z monitorowaniem leczenia oraz diagnostyką. Dla uproszczenia zdecydowano się pominąć koszty generowane przez łagodne zdarzenia niepożądane. Poważne zdarzenia niepożądane rozliczane są w modelu jako 3-dniowe hospitalizacje – 5.08.07.0000001 „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (1 460,16 PLN za 3 dni pobytu).

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono również koszty opieki standardowej pacjentów, u których stosowanie analizowanych leków zostało przerwane. Wykorzystano do tego opublikowane dane odnoszące się do warunków polskich: Orlewska 2005, Selmaj 2017 oraz Szmurło 2014. Na podstawie analiz wyliczono średni koszt leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy oraz płatnika publicznego dla EDSS <3,5, EDSS od 4 do 6 pktów, oraz wyższego niż 6,5. Wymienione wyżej analizy pozwoliły również na oszacowanie kosztu rzutu choroby. Założono, na podstawie poprzednich analiz ekonomicznych składanych Agencji, że koszt leczenia rzutu jest określany na podstawie kosztu pobytu pacjenta w szpitalu rozliczanego w ramach grupy A36.

Użyteczności stanów zdrowia

Standardowe wagi użyteczności opisano oddzielnie dla poszczególnych stanów EDSS, na podstawie badania przeprowadzonego wśród pacjentów z RRMS – Orme 2007. Dodatkowo zastosowano korektę dotyczącą płci pacjenta. Umieszczono również dane Hawton 2016 oraz nieopublikowane dane z badań ASCLEPIOS. Dane na temat użyteczności stanów zdrowia zebrano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Przeprowadzony przez wnioskodawcę przegląd systematyczny potwierdził poprawność wykorzystania danych z badania Orme 2007, jako że wykorzystano regresję liniową utraty lat skorygowanych o jakość, uwzględniając korekcję o większość czynników zakłócających. Wagi użyteczności dla poszczególnych EDSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wagi użyteczności zależne od EDSS

EDSS	Waga użyteczności	SE
0	0,870	0,04
1	0,799	0,05
2	0,705	0,05
3	0,574	0,05
4	0,610	0,05
5	0,518	0,05
6	0,460	0,05
7	0,297	0,05
8	-0,049	0,05
9	-0,195	0,07

Dyskontowanie

W analizie podstawowej analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Tabela 30. Uwzględnione koszty i założenia – podsumowanie

Parametr	Wartość / założenie	Źródła danych dla obu wskazań
Horyzont czasowy	dożywni (65 lat)	NICE Dokumenty refundacyjne dla Kesimpta
Długość cyklu modelu	1 rok	Założenie wnioskodawcy
Stopa dyskontowa	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów	-
Próg opłacalności	166 758 PLN za dodatkowy QALY	-
Charakterystyki wejściowe pacjentów	Dane z badań ACLEPIOS odzwierciedlające dane z Polski	ACLEPIOS I i II Kapica-Topczewska 2020
Sekwencja leczenia	Wnioskowana technologia lub komparator → inne leki z programu B.29. lub BSC → leki z programu B.46. lub BSC → BSC	Na podstawie sposobu realizacji programów lekowych w Polsce oraz informacji z praktyki klinicznej w Polsce Kapica-Topczewska 2020
Próg EDSS dla leczenia	EDSS=6 dla wszystkich linii leczenia	-
Założenia dotyczące skuteczności porównywanych leków i kolejnych linii leczenia	Zgodne z wynikami badań klinicznych	Analiza kliniczna wnioskodawcy
Determinanty skuteczności klinicznej analizowanych leków: RR wystąpienia rzutu, HR progresji choroby i ryzyko dyskontynuacji leczenia	Zgodne z wynikami metaanaliz sieciowych	Analiza kliniczna wnioskodawcy
Naturalny przebieg choroby	Macierz przejść między stanami EDSS Zależne od czasu od diagnozy choroby i płci pacjenta wskaźnik wystąpienia rzutu choroby na podstawie danych z badania	British Columbia – Palace 2014 Tremlett 2008

Parametr	Wartość / założenie		Źródła danych dla obu wskazań
koszty leków			
OMB			Założenie wnioskodawcy
Dimethylis fumaras 120 (Tecfidera)	1 072,76 PLN	487,84 PLN	Obwieszczenie MZ (bez RSS) Załączniki do zarządzeń Prezesa NFZ (z RSS)
Dimethylis fumaras 240 (Tecfidera)	4 291,06 PLN	1 951,37 PLN	
Alemtuzumabum (Lemtrada)	31 539,94 PLN	17 708,33 PLN	
Teriflunomidum (Aubagio)	3 141,18 PLN	1 794,17 PLN	
Fingolimodum (Gilenya)	7 128,89 PLN	4 615,38 PLN	
Glatirameri acetat (Copaxone®, Remurel; 20 lub 40 mg/l)	2 105,72 PLN	859,00 PLN	
Interferonum beta-1a (Avonex)	3 075,11 PLN	1 770,48 PLN	
Interferonum beta-1a (Rebif 44)	4 048,38 PLN	2 188,47 PLN	
Interferonum beta-1b (Betaferon)	2 807,78 PLN	2 072,37 PLN	
Ocrelizumabum (Ocrevus)	23 624,62 PLN	15 222,14 PLN	
Cladribinum (Mavenclad)	10 370,43 PLN	7 652,31 PLN	
Natalizumabum (Tysabri)	6 463,80 PLN	4 688,27 PLN	
Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 63 µg; 94 µg	2 027,74 PLN	1 760,38 PLN	
Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 125 µg	3 228,88 PLN	1 760,38 PLN	
Koszty monitorowania			Załącznik do zarządzeń Prezesa NFZ
Koszt podawania (pierwszy rok)	1 316,85 – 6 349,09 PLN (Betaferon – Tysabri)		
Koszt świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44 PLN		Załączniki do zarządzeń Prezesa NFZ
W31 Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy	82,00 PLN		
Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym – osobodzeń w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym	77,00 PLN		

Parametr	Wartość / założenie	Źródła danych dla obu wskazań
Świadczenia w pielęgniarstwie w opiece długoterminowej domowej – osobodzień	25,55 PLN	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu/ hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72 PLN	
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN	
Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego / Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego	1 671,00 PLN	
Choroby demielinizacyjne	3 900,00 PLN	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, stosowanie terapii OMB w miejsce któregośkolwiek komparatora jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania Kesimpta z porównywanymi lekami wyniósł [REDACTED].

Wartości dotyczące porównania z octanem glatirameru oraz peginterferonem znajdują się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (166 758 PLN/QALY).

Wnioskodawca przeprowadził oszacowania AE z perspektywy wspólnej, jednak ze względu na znikome różnice względem wyników z perspektywy NFZ (różnice <0,5%), odstąpiono od ich przedstawiania. W analizach wnioskodawcy przedstawiono również wyniki z perspektywy społecznej. Szczegółowe wartości przedstawiono w rozdz. 4.1. AE wnioskodawcy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Należy zwrócić uwagę, iż w trakcie procedowania niniejszego wniosku refundacyjnego nastąpiła zmiana wysokości progu opłacalności. Wyniki przedstawione poniżej zostały zaktualizowane przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

¹ 166 758 PLN/QALY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z uwzględnieniem w ramach AKL wnioskodawcy badania RCT wykazującego IS przewagę technologii wnioskowanej nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził w ramach analizy wrażliwości (AE):

- probabilistyczną AE (PSA);
- jednokierunkową AE.

Analiza PSA

Tabela 32. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – porównanie leku Kesimpta ze wszystkimi komparatorami (wariant z RSS, perspektywa NFZ).

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Rysunek 2. Wykres przedstawiający wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Tabela 33. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – porównanie leku Kesimpta ze wszystkimi komparatorami (wariant bez RSS, perspektywa NFZ).



Rysunek 3. Wykres przedstawiający wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ, wariant bez RSS

Różnice wyników PSA z perspektywy wspólnej w porównaniu z perspektywą płatnika publicznego są niewielkie (ok. 1%) dlatego zrezygnowano z ich przedstawiania w niniejszym raporcie. Wszystkie wyniki PSA przedstawione zostały w elektronicznym załączniku-aneksie dostarczonym przez wnioskodawcę.


Analiza jednokierunkowa

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano łącznie 75 scenariuszy, w ramach których sprawdzano następujące parametry i założenia:

- horyzont czasowy;
- stopy dyskontowe;
- próg EDSS dla braku kontynuacji stosowania leków;
- brak kolejnych linii leczenia;
- leki B.46 w kolejnej linii;
- leki B.29 w kolejnej linii i po niej leki B.46;
- charakterystyki wejściowe pacjentów;
- opcjonalne źródła danych skuteczności w redukcji progresji choroby;
- HR dla progresji;
- RR dla progresji;
- odsetek umiarkowanych i odsetek poważnych rzutów;
- opcjonalne źródło danych dla naturalnego przebiegu choroby;
- 5-letnia redukcja w ryzyku rzutu;

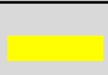


































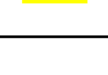






- opcjonalnych wariant oceny liczby rzutów;
- zużycie Mavenclad – zakres;
- koszt EDSS i rzutów z perspektywy NFZ – opcjonalne dane;
- Koszt EDSS i koszt rzutu;
- Roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji;
- waga użyteczności EDSS – opcjonalne źródła i względem opiekunów;
- rzut – utrata użyteczności;
- rok diagnozy;
- udział mężczyzn;
- utrata użyteczności związana z rzutem, zdarzeniami niepożądanymi;
- ryzyko zdarzeń niepożądanych;
- opcjonalne warianty oceny śmiertelności oraz HR dla zgonu.

W związku z nieznacznymi zmianami między wynikami po uwzględnieniu perspektywy wspólnej, analitycy Agencji przedstawili poniżej wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

W scenariuszach zakładających górny przedział ufności HR Kesimpta, przy jednocześniej dolnej granicy przedziału ufności HR dla komparatora - wszystkie komparatory zdominowały wnioskowana technologię. Podobna sytuacja zachodzi w scenariuszu dla którego przyjęto opcjonalne źródła danych skuteczności w redukcji progresji choroby (wynik dla CDW-6 z metaanalizy NMA Internal Novartis), gdzie peginterferon (Plegridy) dominuje technologię wnioskowaną. Dla pozostałych scenariuszy nie nastąpiła zmiana wnioskowania względem wyników analizy podstawowej (technologia pozostała: ). W nawiasach pod wynikami przedstawiono procentową różnicę między wynikami scenariuszy analizy wrażliwości a analizy podstawowej. Określenie „dominuje” oznacza, że komparator całkowicie zdominował wnioskowaną technologię w danym scenariuszu.

Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 4.2. AE wnioskodawcy.

Tabela 34. Wybrane wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS (%)

Testowany parametr / założenie		ICUR [tys. PLN/QALY] Kesimpta vs. (% zmiana względem analizy podstawowej)						
								
Analiza podstawowa								
HR dla progresji	Kesimpta: 95% LCI; komparator 95% UCI							
	Kesimpta: 95% UCI; komparator 95% LCI							
Opcjonalne źródła danych skuteczności w redukcji progresji choroby	Internal Novartis NMA - CDW-6							
	Internal Novartis NMA - CDP-6 matched to OPERA							

Testowany parametr / założenie		ICUR [tys. PLN/QALY] Kesimpta vs. (% zmiana względem analizy podstawowej)						
		1	2	3	4	5	6	7
	Internal Novartis NMA - CDW-3	1	2	3	4	5	6	7
	Internal Novartis NMA - CDP-3 matched to OPERA	1	2	3	4	5	6	7
Horyzont czasowy w latach	20	1	2	3	4	5	6	7
	80	1	2	3	4	5	6	7
Waga użyteczności EDSS	Orme et al 2007	1	2	3	4	5	6	7
	Hawton et al 2016 (RRMS subgroup)	1	2	3	4	5	6	7
	Hawton et al 2016 (all diagnosis)	1	2	3	4	5	6	7
	Selmaj 2017 (PL)	1	2	3	4	5	6	7
	ASCLEPIOS trial data (All populations)	1	2	3	4	5	6	7
Roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji	Kesimpta: 95% LCI; komparatory: 95% UCI	1	2	3	4	5	6	7
	Kesimpta: 95% UCI; komparatory: 95% LCI	1	2	3	4	5	6	7

„Badania ASCLEPIOS wprowadzały definicję progresji/ pogorszenia choroby opartą na zmianie EDSS o 1 punkt (wśród pacjentów z EDSS <5,5) lub 0,5 pkt (EDSS ≥5,5) 0 definicje określone jako „CDW”. Autorzy meta-analizy sieciowej dodatkowo wprowadzili definicję zgodną z innymi badaniami („CDP”), która wprowadzała dodatkowo zmianę o 1,5 pkt wśród pacjentów z EDSS=0. W analizie podstawowej uwzględniono definicję progresji utrzymującą się 6 miesięcy i zgodną z innymi badaniami włączonymi do meta-analizy sieciowej (scenariusz „CDP-6M”). Pozostałe definicje uwzględniono w analizie wrażliwości.”

Tabela 35. Wybrane wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS

Testowany parametr / założenie		ICUR [PLN/QALY] Kesimpta vs. (% zmiana względem analizy podstawowej)						
		1	2	3	4	5	6	7
Analiza podstawowa		1	2	3	4	5	6	7
HR dla progresji	Kesimpta: 95% LCI; komparatory: 95% UCI	1	2	3	4	5	6	7
	Kesimpta: 95% UCI;	1	2	3	4	5	6	7

Testowany parametr / założenie		ICUR [PLN/QALY] Kesimpta vs. (% zmiana względem analizy podstawowej)						
		1	2	3	4	5	6	7
	komparatory : 95% LCI							
Opcjonalne źródła danych skuteczności w redukcji progresji choroby	Internal Novartis NMA - CDW-6	■	■	■	■	■	■	■
	Internal Novartis NMA - CDP-6 matched to OPERA	■	■	■	■	■	■	■
	Internal Novartis NMA - CDW-3	■	■	■	■	■	■	■
	Internal Novartis NMA - CDP-3 matched to OPERA	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy w latach	20	■	■	■	■	■	■	■
	80	■	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności EDSS	Orme et al 2007	■	■	■	■	■	■	■
	Hawton et al 2016 (RRMS subgroup)	■	■	■	■	■	■	■
	Hawton et al 2016 (all diagnosis)	■	■	■	■	■	■	■
	Selmaj 2017 (PL)	■	■	■	■	■	■	■
	ASCLEPIO S trial data (All populations)	■	■	■	■	■	■	■
Roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji	Kesimpta: 95% LCI; komparatory : 95% UCI	■	■	■	■	■	■	■
	Kesimpta: 95% UCI; komparatory : 95% LCI	■	■	■	■	■	■	■

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. 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	Wskazane przez wnioskodawcę komparatory są prawidłowe i obejmują wszystkie leki stosowane w ramach programu lekowego B.29
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przyjęta technika analityczna (CUA) jest uzasadniona istotnymi różnicami w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. W ramach AKL wykazano wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał stosowanie OMB z lekami stosowanymi w Programie Lekowym B.29..
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni (50 lat, początek terapii w wieku 54 lat)
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 analizie podstawowej uwzględniono wyniki badania Orme, 2007 przeprowadzonego wśród pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Uwzględniono zależną od EDSS wagę użyteczności oraz korektę wynikającą z płci pacjenta i czasu jaki upłynął od diagnozy. Szczegółowo opisane w rozdz. 3.5.4. AE wnioskodawcy. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano dodatkowo dane z publikacji/badań: Hawton 2016, Selmaj 2017 (dotyczące populacji polskiej) oraz ASCLEPIOS.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości: PSA oraz jednokierunkową.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej. Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji i przy braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi opcjonalnymi technologiami refundowanymi.
- Do ograniczeń modelowania należy zaliczyć również dostępność informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń.
- Wszystkie założenia przedstawione w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..** (analizy wnioskodawcy) można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonego modelowania. Większość, jeżeli nie wszystkie, odzwierciedlają założenia innych analiz ekonomicznych przeprowadzanych w warunkach polskich.”
- Duża liczba uwzględnionych leków i potencjalnych zdarzeń niepożądanych utrudnia uwzględnienie tych parametrów w modelu ekonomicznym. Brakuje również zgodności w raportowaniu zdarzeń niepożądanych.

Jeżeli w badaniu dane zdarzenie występuje z niską częstotliwością jest ono zazwyczaj pomijane z raportowania.

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji: brak

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparatory dla terapii OMB uwzględniono wszystkie leki stosowane w ramach programu lekowego B.29. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W sposób szczegółowy omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku. Dane te zgodne są z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień zakończeń prac nad niniejszą AWA (Obwieszczenie z 20 grudnia 2021 r.).

Dane wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano wszystkie niepewne parametry modelu w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

Ograniczeniem dla dokonania dokładnej wizualizacji ścieżki leczenia chorego na RRMS w Polsce jest brak dostępnych danych nt. częstości przejścia pacjentów na inne leki w ramach PL B.29 zanim rozpoczną leczenie lekiem tzw. drugiego wyboru. Brakuje również danych na temat możliwości powrotu pacjentów do leczenia alemtuzumabem lub kładrybiną po wcześniejszym jego przerwaniu.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji oraz walidację wewnętrzną i zewnętrzną.

W ramach walidacji wewnętrznej, w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu z zastosowaniem standardowych procedur: przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji wykonano systematyczne wyszukiwanie innych analiz farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania OMB we wskazaniu zgodnym z projektem wnioskowanego programu lekowego. W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono 4 analizy ekonomiczne. Ocena substancji ofatumumab w RMS wykonanej przez NICE przedstawia zbliżone wyniki w porównaniu do analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Różnice polegały na odrębnych danych kosztowych oraz w bazowych ryzykach zgonu. Analiza szkocka wskazuje przewagę kliniczną ofatumumabu nad interferonami, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i teryflunomidem. Analiza kanadyjska oceniła ofatumumab jako kosztowo-użyteczny względem najlepszej opieki wspomagającej. Model wykorzystany w tej analizie zakłada brak kolejnych linii leczenia po ofatumumabie, nie jest on więc zgodny z warunkami polskimi. „W ramach analizy w warunkach australijskich przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania wnioskowanej technologii względem leku referencyjnego (fingolimodu). Ustalono, że wnioskowana technologia nie jest droższa od fingolimodu.”

W ramach walidacji zewnętrznej nie odnaleziono badań pozwalających dokonać weryfikacji wyników analizy.

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

W ramach obliczeń własnych Agencji analitycy postanowili przedstawić ceny progowe leku Kesimpta względem wszystkich komparatorów w postaci [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę kosztów-użyteczności, przeprowadzoną w dwóch wariantach: [REDACTED]. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że terapia OMB, w porównaniu z lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.29, jest technologią [REDACTED].

Największe ograniczenie AE wnioskodawcy stanowi ograniczony dostęp do informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi opcjonalnymi technologiami refundowanymi. W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono przegląd analiz ekonomicznych, w ramach którego odnaleziono 4 analizy ekonomiczne, w ramach których stwierdzono, że OMB we wnioskowanym wskazaniu jest droższy i skuteczniejszy od komparatorów. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych analiz ekonomicznych, które można by włączyć do niniejszej AWA, ponad te, uwzględnione przez wnioskodawcę.

Model nadesłany przez wnioskodawcę umożliwia przyjęcie założenia o przejściu pacjenta na lek z programu lekowego B.46 w ramach drugiej linii leczenia. Taki scenariusz został przedstawiony w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Wyniki przy takim założeniu nie odbiegały od wyników analizy podstawowej – scenariusz ten nie wpływa na treść wnioskowania.

Należy również zwrócić uwagę na niepewność wyników analizy ekonomicznej w przyszłych latach, ze względu na fakt dynamicznie rozwijającego się rynku leków wskazanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, a także trwających procesów refundacyjnych leków zarejestrowanych w omawianym wskazaniu.

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 budżet (AWB) wnioskodawcy była „ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kesimpta (ofatumumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” opisanego w załączniku B.29. Obwieszczenia Ministra Zdrowia (zwanego dalej programem B.29.).”

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy w związku z czym nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy (w AWB określone jako I i II rok refundacji, obejmujące okres od stycznia 2022 r. do końca grudnia 2023 r.).

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast pacjenci objęci programem B.29. otrzymują: Dimethylis fumaras (Tecfidera), Teriflunomidum (Aubagio), Glatirameri acetat (Copaxone, Remurel; 20 lub 40 mg/l), Interferonum beta-1a (Avonex), Interferonum beta-1a (Rebif 44), Interferonum beta-1b (Betaferon) lub Peginterferonum beta-1a (Plegridy). Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której produkt leczniczy Kesimpta (ofatumumab) jest objęty finansowaniem we wnioskowanym wskazaniu, w ramach nowej grupy limitowej i będzie częściowo przejmować udziały wcześniej wymienionych komparatorów.

Dla obu scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty w zależności od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji: najbardziej prawdopodobny, minimalny (min.) oraz maksymalny (max). Dodatkowo przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ zmian wartości kluczowych parametrów modelu.

Założenia dotyczące tempa przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię medyczną w scenariuszu nowym, przyjęto na podstawie dostępnych danych sprzedażowych, dotyczących tempa przejmowania rynku przez leki aktualnie dostępne w ramach PL B.29.

W AWB wnioskodawcy zostały uwzględnione kosztowe konsekwencje, wynikające z różnic klinicznych i odmiennych profili bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Zostały one określone na podstawie wyników modelu AE wnioskodawcy.

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie Microsoft Office Excel 2016

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Przy szacowaniu liczebności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (pacjenci ze wskazaniem zgodnym z ChPL Kesimpta) uwzględniono dane NFZ (dotyczące liczby pacjentów aktualnie leczonych oraz rozpoczynających terapię w ramach PL B.29 i B.46), oraz informacje z [redacted].

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej również wykorzystano dane NFZ oraz informacje z publikacji Kapica-Topczewska 2020. Dodatkowo dokonano oceny historycznego wykorzystania 4 leków, które jako ostatnie zostały włączone do programów lekowych w Polsce (teryflunomid, fumaran dimetylu, okrelizumab, kladrybina). Uwzględniono zarówno pacjentów rozpoczynających terapię, jak i zmieniających leczenie w ramach

analizowanych PL. Na podstawie ich analizy przyjęto założenie, iż „ze względu na udowodnioną wyższą skuteczność wnioskowanej technologii nad teryflunomidem oraz potencjalne korzyści względem wszystkich pozostałych opcji terapeutycznych dostępnych w programie B.29., docelowy stopień wykorzystania wnioskowanej technologii może zbliżyć się do poziomu wykorzystania fumaranu dimetylu”, na podstawie danych z lat 2016-2020. „Ponieważ teryflunomid i fumaran dimetylu zostały objęte refundacją od około połowy roku, stopień wykorzystania wnioskowanej technologii w 1. roku określono jako średni stopień wykorzystania teryflunomidu lub fumaranu dimetylu w pierwszym (niepełnym) roku refundacji oraz pierwszym pełnym roku refundacji; stopień wykorzystania wnioskowanej technologii w 2. roku określono jako średni stopień wykorzystania teryflunomidu lub fumaranu dimetylu z pełnych lat refundacji.”

„Pacjent z analizowanej populacji ma bezpłatny dostęp do wielu leków w programie B.29. Mając na uwadze wysoki koszt leczenia wnioskowaną technologią dla pacjenta w przypadku braku refundacji, w analizie założono, że przy braku refundacji wnioskowanej technologii lekowej nie będzie ona powszechnie wykorzystywana (pacjent musiałby ponieść pełny koszt jej zakupu). Tym samym ustalono, że liczebność populacji, o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. C (populacja w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana – komentarz analityka Agencji) wynosi [redacted].”

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie danych i założeń wykorzystanych do szacowania liczebności populacji uwzględnionych w BIA wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, minimalnego oraz maksymalnego.

Tabela 37. Główne parametry szacowania populacji BIA.

Parametry	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* 1 nowa zmiana GD+ lub T2 oraz 1 rzut;

^ 2 nowe zmiany T2 lub 1 nowa zmiana GD+ oraz 1 rzut ze zmianą EDSS o co najmniej 1 pkt.

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt zakupu porównywanych leków;
- koszt świadczeń szpitalnych towarzyszących wydaniu, przepisaniu i/lub podaniu leków modyfikujących przebieg leczenia;
- koszt diagnostyki w programie B.29. i programie B.46.;
- koszt standardowej opieki i dodatkowy koszt leczenia rzutu choroby;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu i takie same założenia jak na etapie Analizy ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (mini; maks)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (mini; maks)		

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mln PLN]				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy [mln PLN]				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne [mln PLN]				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

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

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. 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	W oszacowaniach wnioskodawcy uwzględniono dane NFZ,
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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	Wnioskodawca w ramach uzupełnień minimalnych uwzględnił najnowsze dane.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zmiany w rynku leków zostały oszacowane na podstawie danych sprzedażowych z PL B.29 z lat poprzednich.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Uwzględniono wszystkie dostępne na polskim rynku komparatory – wszystkie leki aktualnie finansowane w ramach PL B.29
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	refundacja w ramach programu lekowego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla kilkunastu scenariuszy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „W ramach niniejszej analizy część parametrów i założeń określono na podstawie modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak w analizie wrażliwości wykazano, że założenia i parametry modelu Analizy ekonomicznej nie mają istotnego wpływu na wyniki niniejszej analizy”;
- „Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów wskazanych we wniosku. Wykorzystano metodę obliczeń populacyjnych opierającą się na stałych w czasie i takich samych dla wszystkich leków średnich wartościach ryzyka wystąpienia dyskontynuacji leczenia, określonych na podstawie danych dotyczących pacjentów z Polski leczonych do końca 2017 roku. Szczegóły ograniczeń zastosowanej metody przedstawiono w rozdziale 2.5. przy prezentowaniu poszczególnych założeń metody. Na uwagę zasługują fakt, iż nie ma dostępnych danych umożliwiających przeprowadzenie oceny liczby pacjentów ze stwierdzeniem rozszanianym leczonych w programach lekowych z wykorzystaniem metod cechujących się mniejszymi ograniczeniami. Brakowało dokładnych danych umożliwiających bardziej precyzyjne obliczenia, dotyczące np. poszczególnych leków. Pomimo ograniczeń zastosowana metoda ma niewątpliwe zalety, szczególnie w odniesieniu do prostych analiz populacyjnych opartych na udziałach leków w rynku:
 - pozwala określić maksymalną liczebność pacjentów, u których nowa technologia może być stosowana (tj. pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie) z pominięciem pacjentów skutecznie leczonych z wykorzystaniem innych opcji terapeutycznych (pacjent rozpoczynający leczenie w latach poprzednich, który kontynuuje to leczenie, z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie skłonny do zmiany leczenia na inne bez wystąpienia nietolerancji lub redukcji skuteczności stosowanego leczenia) – z tego powodu nowa technologia nigdy nie przejmie od razu całego rynku sprzedaży opcjonalnej technologii (przejęcie rynku będzie niższe od 100%);
 - identyfikacja pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie pozwala na uwzględnienie kolejnych linii leczenia i związanych z nimi konsekwencji kosztowych dla płatnika publicznego; aspekt ten nie może zostać bezpośrednio uchwycony w ramach prostych analiz udziału rynku poszczególnych leków”.

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.

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), jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością w podstawowej wersji AWB – oprócz wariantów minimalnego oraz maksymalnego, przeprowadzono łącznie 69 wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości.

W poniższej tabeli przedstawiono wybrane wyniki analizy wrażliwości (dla wariantów mających największy wpływ na wynik oszacowań), w tym wariantu minimalnego i maksymalnego AWB wnioskodawcy. Szczegółowy opis poszczególnych wariantów analizy wrażliwości znajduje się w rozdziale 2.9 AWB wnioskodawcy natomiast wszystkie wyniki oszacowań przedstawiono w rozdz. 3.2 i 3.3 AWB wnioskodawcy.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	Wynik inkrementalny [mln PLN]			
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa				
Wariant minimalny				
Wariant maksymalny				
Przejmowanie rynku zgodnie z danymi dla teryflunomidu, wariant prawdopodobny				
Przejmowanie rynku zgodnie z danymi uśrednionymi dla teryflunomidu i fumaranu dimetylu, wariant prawdopodobny				
Przejmowanie rynku zgodnie z danymi dla fumaranu dimetylu -10%, wariant prawdopodobny				
Udział komparatorów jak w całym rynku w 2020 roku, wariant prawdopodobny				
Pominięcie danych za 2020 rok przy ocenie liczby pacjentów pierwszorazowych w programie B.29. (wykluczenie potencjalnego wpływu pandemii na obliczenia), wariant prawdopodobny				

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. Założenia dotyczące liczebności populacji są zgodne z wartościami przedstawionymi przez eksperta ankietowanego przez Agencję. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują [redacted] związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [redacted]. Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet, uwzględniającego finansowanie produktu leczniczego Kesimpta (ofatumumab), w trakcie dwóch pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.”

Proponowanymi źródłami oszczędności, pozwalającymi na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem terapii ofatumumabem, są:

- objęcie refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie 25% (na poziomie redukcji ceny pierwszego odpowiednika w grupie limitowej i minimalnej redukcji kosztu leków szpitalnych obserwowanej w ostatnich latach po wprowadzeniu nowego produktu leczniczego do grupy limitowej).”

Szczegółowy opis rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę, przedstawiono w rozdziałach 2.4 i 2.5 analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program stanowi rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. W związku z tym zapisy ocenianego programu są w większości zgodne z tym aktualnie obowiązującym.

Ekspertki kliniczne nie wskazały uwag do zapisów programu lekowego.

Dodatkowo zapytano ekspertki o opinie w sprawie ewentualnego połączenia programów lekowych B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (icd-10 g 35)” oraz 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 g 35)”. Ankietowane ekspertki są zgodne co do opinii, że korzystne byłoby połączenie wskazanych programów lekowych. Opinie ekspertek przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Zestawienie opinii ekspertek dotyczących połączenia programów B.29 i B.46

<p>Poproszę o przedstawienia własnego zdania, w sprawie ewentualnego połączenia programów lekowych (PL): B.29 „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” oraz 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 G 35)”, w ramach pojedynczego PL, obejmującego leczenie wszystkich linii, z pomocą terapii finansowanych w tym trybie. Poproszę o wskazanie preferowanego rozwiązania ze wskazaniem jego korzyści oraz ograniczeń.</p>	
<p>Prof. dr hab. Agnieszka Słowik</p>	<p>„Uważam, że bardzo korzystne byłoby stworzenie jednego Programu Lekowego umożliwiającego leczenie w oparciu o Charakterystyki Produktu Leczniczego. Należałoby stworzyć lokalne wojewódzkie sieci z ośrodkiem nadrzędnym, który w przypadku wątpliwości miałby kompetencje podejmowania strategicznych decyzji co do zmiany leczenia i ośrodkami lokalnymi, które leczenie prowadziło. U około 5-10% pacjentów podział na dwie linie leczenia uniemożliwia włączenie właściwej terapii. Nie jest to dużo, ale jest czasem bardzo uciążliwe. Trudno jest podejmować nie optymalne decyzje wynikające z barier administracyjnych.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa</p>	<p>„Zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych i zasadami obowiązującymi w programie B.29 i B.46”</p>
<p>dr hab. n. med. Alicja Kalinowska-Łyszczarz</p>	<p>„Tak jak wskazałam powyżej, połączenie programów B29 i B46 dałoby możliwość bardziej elastycznego podejścia do wyboru terapii u pacjentów z SM. Kryteria nieskuteczności terapii, które obecnie wymagają stwierdzenia min. 1 ciężkiego / 2 umiarkowanych rzutów PLUS aktywności radiologicznej, ściśle zdefiniowanej jako min. 2 zmiany wzmacniające się lub 3 nowe zmiany w sekwencji T2, są zdecydowanie wyśrubowane. Każda nowa zmiana i każdy nowy rzut mogą zdecydować o nieodwracalnej niepełnosprawności. Aktualnie dąży się do całkowitej eliminacji objawów choroby. Jeśli leki nie zapewniają tejże – wówczas należy zmienić terapię, a nie czekać na dodatkowe 3 zmiany w rezonansie.</p> <p>Uważam, że połączenie programów dałoby realną szansę na lepszą kontrolę choroby u wyższego niż dotąd odsetka pacjentów – i to jest bezsprzeczna korzyść. Zasady stosowania konkretnych terapii (poza zasadami ogólnymi) w ramach takiego połączonego programu opierałyby się przede wszystkim na charakterystykach produktów leczniczych. Na całym świecie i w różnych gałęziach medycyny dąży się do personalizacji terapii. Szytwe ograniczenia dwóch programów są sprzeczne z ideą personalizacji terapii.</p> <p>Potencjalnym problemem przy wprowadzeniu tego rozwiązania jest konieczność wyłonienia ośrodków referencyjnych, które będą miały wystarczające doświadczenie, aby terapie z obecnego B46 stosować. Jeśli program się połączy – znikną ośrodki leczenia tzw. pierwszo- i drugo-liniowego, wymagana będzie restrukturyzacja w tym zakresie. Propozycja takiej restrukturyzacji została przedstawiona w dokumencie „STAN POLSKIEJ NEUROLOGII I KIERUNKI JEJ ROZWOJU” (RAPORT Uczelni Łazarskiego i POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEUROLOGICZNEGO, 04.2021).”</p>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Kesimpta (ofatumumab) we wskazaniu RMS przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.12.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „ofatumumab” oraz „Kesimpta”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. Dwie agencje zrezygnowały z wykonania oceny lub podkreślają potrzebę wykonania w tym celu pełnego raportu HTA. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wymóg wprowadzenia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w życie i udowodnienia aktywnej postaci choroby przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla leku Kesimpta (ofatumumab)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2021	Zaniechano wykonania oceny technologii medycznej ze względu na będącą w toku ocenę NICE.
NCPE 2021	Zaleca się wykonanie pełnej analizy HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności ofatumumabu w porównaniu z obecnym standardem leczenia, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.
NICE 2021	Ofatumumab jest rekomendowany w leczeniu RMS u osób dorosłych z aktywną postacią choroby, definiowaną przez objawy kliniczne lub wykonane obrazowanie. Rekomenduje się wyłącznie w sytuacji, gdy firma farmaceutyczna będzie dostarczać lek zgodnie z ustaloną ceną.
SMC 2021	Kesimpta (ofatumumabu) jest zaakceptowaną terapią w NHSScotland w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwierdzoną RMS z aktywną postacią choroby definiowaną przez objawy kliniczne lub wykonanie obrazowanie. Rekomenduje się wyłącznie w związku z wprowadzeniem w życie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (ang. Patient Access Scheme).
CADTH 2021	Kanadyjski Komitet Ekspertów dot. Leków (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) rekomenduje refundację ofatumumabu w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwierdzoną RRMS pod warunkiem, że lek nie będzie stosowany w skojarzeniu z innymi lekami DMT w celu leczenia MS oraz pacjenci w momencie rozpoczęcia leczenia ofatumumabem charakteryzują się: <ul style="list-style-type: none"> • wynikiem EDSS niższym niż 6; • aktywną postacią choroby, definiowaną jako: <ul style="list-style-type: none"> o jeden rzut choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy, o dwa rzuty choroby w ciągu ostatnich 24 miesięcy lub o nowe ognisko Gd+ w ciągu 12 miesięcy.
HAS 2021	Kesimpta (ofatumumab) jest rekomendowana w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym, z aktywnością choroby określoną na podstawie parametrów klinicznych lub obrazowych.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. 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	Tak	100%	Nie dotyczy
Bulgaria	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	Tak	100%, brak ograniczeń, 1 linia leczenia	Nie dotyczy
Francja	Tak	100%, brak ograniczeń, 1 linia leczenia	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
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	Tak	100%, refundacja zgodna z ChPL	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
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	Tak	100%, brak ograniczeń, 1 linia leczenia	Nie dotyczy
Szwecja	Tak	100%, brak ograniczeń, 1 linia leczenia	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Tak	Brak ograniczeń	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kesimpta jest finansowany ze środków publicznych w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W żadnym z wymienionych krajów nie stosuje się instrumentów podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.11.2021 r., znak PLR.4500.1507.2021.16.PBO (data wpływu do AOTMiT 09.11.2021 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, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kesimpta (ofatumumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 wstrzykiwacz, kod EAN 07613421040123,

w ramach proponowanego projektu programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis, MS, łac. sclerosis multiplex, SM) 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 okołozłne 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. classical 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, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru 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

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa OMB w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania bezpośredniego dla jednego z komparatorów OMB vs. TERI. Ponadto przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla porównania wnioskowanej technologii ze wszystkimi komparatorami, tj. DMF, IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, PEG-IFNB-1a, GA i TERI.

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z większością refundowanych komparatorów. Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie terapii produktem leczniczym Kesimpta na podstawie wyników porównania pośredniego obarczone jest niepewnością.

Porównanie bezpośrednie OMB vs TERI

W ramach porównania bezpośredniego wykazano skuteczność OMB w porównaniu z TERI odnośnie redukcji rocznego wskaźnika rzutów; niższego ryzyka wystąpienia pogorszenia niepełnosprawności [redacted]. Analiza wyników wykazała, że stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z istotnie statystycznie niższą liczbą nowych zmian GD+ w obrazach t1-zależnych oraz roczną liczbą nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych. Stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem przerwania terapii. Zbiorcza analiza wyników z badań ASCLEPIOS I i II wykazała, że stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z istotnie statystycznie 3-krotnie wyższą szansą uzyskania braku aktywności choroby (złożony punkt końcowy NEDA-3) w 0-12 miesiącu terapii oraz 8-krotnie wyższą szansą uzyskania braku aktywności choroby (złożony punkt końcowy NEDA-3) w 12-24 miesiącu terapii.

Porównanie pośrednie OMB vs. DMF, TERI, INFB-1a, INFB-1b, PEG-IFNB-1a, GA

W ramach porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie zidentyfikowano przeglądów systematycznego z meta-analizą sieciową Samjoo i wsp. 2020 wykazano przewagę OMB nad wszystkimi komparatorami odnośnie istotną redukcją rocznej liczby rzutów. Ponadto wyniki meta-analzy sieciowej wskazały na istotne statystycznie:

- wydłużenie czasu do 3 miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do INFB-1b (domięśniowo i podskórnie), TERI, INFB-1a oraz DMF;
- wydłużenie czasu do 6 miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do TERI.

Poza wspomnianym wyżej przeglądem systematycznym w ramach wyszukiwania opracowań wtórnych zidentyfikowano 5 innych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia: Samjoo i wsp. 2021, Liu i wsp. 2021, Cotchett i wsp. 2021, Margoni i wsp. 2021, CADTH 2021. Wszystkie ocenione w skali AMSTAR 2 jako przeglądy o niskiej lub krytycznie niskiej jakości. Wyniki odnalezionych przeglądów są zbieżne z wynikami skuteczności i bezpieczeństwa ofatumumabu przedstawionymi w ramach AKL wnioskodawcy: ofatumumab jest istotnie skuteczniejszy pod względem redukcji wskaźników rzutów w porównaniu do komparatorów.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie OMB vs TERI

Wyniki badania ASCLEPIOS I i II wykazała, że stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem, zaburzeń ze strony nerek i dróg moczowych ogółem; zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem, w tym: łysienia, świądu, wyprysku; zaburzeń naczyniowych ogółem, w tym: nadciśnienia w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

Zbiorcza analiza wyników z obu badań wykazała, że stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii, infekcji, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

Porównanie pośrednie OMB vs. DMF, TERI, INFB-1a, INFB-1b, PEG-IFNB-1a, GA

Na podstawie wyników metaanalizy sieciowej wykazano, że stosowanie OMB wiąże się z statystycznie istotnym niższym ryzykiem przerwania leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu do GA (20 mg) oraz INFB-1a (podskórnie). Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w populacji stosującej OMB w porównaniu do wszystkich komparatorów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była: „ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i perspektywy społecznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kesimpta (ofatumumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach istniejącego programu wielolekowego B.29.”

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, stosowanie terapii OMB w miejsce któregośkolwiek komparatora jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania Kesimpta z porównywanymi lekami wyniósł [redacted].

[redacted] Wartości dotyczące porównania z octanem glatirameru oraz peginterferonem znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (166 758 PLN/QALY). [redacted]

[REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [REDACTED] wynosi:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]

[REDACTED]

W związku z uwzględnieniem w ramach AKL wnioskodawcy badania RCT wykazującego IS przewagę technologii wnioskowanej nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Największe ograniczenie AE wnioskodawcy stanowi ograniczony dostęp do informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi opcjonalnymi technologiami refundowanymi. W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono przegląd analiz ekonomicznych, w ramach którego odnaleziono 4 analizy ekonomiczne, w ramach których stwierdzono, że OMB we wnioskowanym wskazaniu jest droższy i skuteczniejszy od komparatorów. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych analiz ekonomicznych, które można by włączyć do niniejszej AWA, ponad to, uwzględnione przez wnioskodawcę.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była „ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kesimpta (ofatumumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” opisanego w załączniku B.29. Obwieszczenia Ministra Zdrowia (zwanego dalej programem B.29.).”

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDACTED]

² 166 758 zł/QALY

Żaden z testowanych parametrów nie wpłynął na zmianę wnioskowania (tj. objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało [redacted] wydatków płatnika publicznego).

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji docelowej oraz z kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. Dwie agencje zrezygnowały z wykonania oceny lub podkreślają potrzebę wykonania w tym celu pełnego raportu HTA. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wymóg wprowadzenia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w życie i udowodnienia aktywnej postaci choroby przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem.

Uwagi dodatkowe

Warto zwrócić uwagę, iż obecnie toczy się postępowanie dla innych leków, które mają być stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Wnioskodawca w dniu 16.12.2021 r. przekazał uzupełnione analizy HTA, z uwzględnieniem niezgodności, stwierdzonych przez analityków Agencji na etapie weryfikacji analiz.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie stwierdzono niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

CADTH 2021	CADTH Clinical Review Report Ofatumumab (Kesimpta) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572484/pdf/Bookshelf_NBK572484.pdf (sierpień 2021)
Cotchett i wsp. 2021	Cotchett KR, Dittel BN, Obeidat AZ. Comparison of the Efficacy and Safety of Anti-CD20 B Cells Depleting Drugs in Multiple Sclerosis. <i>Mult Scler Relat Disord.</i> 2021;49:102787.
Fox 2020	Fox E, Mayer L, Aungst A i wsp. Adherence and Compliance with Subcutaneous Administration of Ofatumumab in Relapsing Multiple Sclerosis. <i>International journal of MS care</i> , 2020, 22(S2), 23-22.
Garter 2020	Gartner J, Hauser S, Bar-Or A i wsp. Benefit-risk of ofatumumab in treatment-naïve early relapsing multiple sclerosis patients. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> 2020 26:3 SUPPL (210-).
Hawton 2016	Hawton A, Green C. Health Utilities for Multiple Sclerosis. <i>Value Health.</i> 2016 Jun;19(4):460-8
Hauser 2020a	Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA i wsp. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. <i>N Engl J Med.</i> 2020;383(6):546-557.
Hauser 2020b	Hauser S, Bar-Or A, Cohen JA i wsp. B-cell depletion and efficacy outcomes with ofatumumab: Subgroup analysis from the pooled phase 3 asclepios i and ii trials. <i>Neurology</i> 2020 94:15 Supplement. https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/2356
Hauser 2020c	Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA i wsp. Ofatumumab vs Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis: Analysis of No Evidence of Disease Activity (NEDA-3) from ASCLEPIOS I and II Trials. <i>European Journal of Neurology</i> 2020 27 Supplement 1 (1289-1290).
Jick 2014	
Kappos 2020	Kappos L, Montalban X, Cohen JA i wsp. Effect of ofatumumab treatment on disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis. <i>European Journal of Neurology</i> 2020 27 Supplement 1: 47.
Liu i wsp. 2021	Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y.. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. <i>Autoimmun Rev.</i> 2021;20(6):102826.
Margoni i wsp. 2021	Margoni M, Preziosa P, Filippi M i wsp. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. <i>Journal of Neurology</i> (2021)
NCT02792218	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792218 (ASCLEPIOS I)
NCT02792231	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792231 (ASCLEPIOS II)
Orlewska 2005	Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Czlonkowski A, Czlonkowska A. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. <i>Eur J Neurol.</i> 2005;12(1):31-9
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. <i>Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.</i> Jan-Feb 2007;10(1):54-60
Palace 2014	Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. <i>BMJ open.</i> 2014;4(1):e004073.
Pokorski 1997	Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. <i>Journal of insurance medicine.</i> 1997;29(2):101-106.
Samjoo 2020	Samjoo IA, Worthington E, Drudge C i wsp. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. <i>J Comp Eff Res.</i> 2020;9(18):1255-1274.
Samjoo 2021	Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, Stoneman D, Klotz L, Adlard N. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. <i>J Comp Eff Res.</i> 2021 Apr;10(6):495-507. doi: 10.2217/cer-2020-0267. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33620251.
Selmaj 2017	Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. <i>Mult Scler.</i> 2017 Aug;23(2_suppl):130-142. doi: 10.1177/1352458517708666. PMID: 28643586
Szmurło 2014	Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Głogowski C. Costs of multiple sclerosis - extrapolation of Czech data to Polish patients. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2014 Jun;14(3):451-8. doi: 10.1586/14737167.2014.906305.
Tremlett 2008	Tremlett, H., Zhao, Y., Joseph, J. and Devonshire, V. (2008) Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> , 79(12), pp. 1368-1374

Wiendl 2020

Wiendl H, Hauser SL, Bar-or A i wsp. Effect of ofatumumab on b-cell depletion and efficacy outcomes: subgroup analysis from the pooled phase 3 ASCLEPIOS I and II trials. *European journal of neurology*, 2020, 27, 480-.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAN 2018

American Academy of Neurology, Practice guidelines: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis, 23.04.2018

ECTRIMS/EAN 2017

European Comitee 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*, <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>

HAS 2021

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 2 JUIN 2021. Ofatumumab. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19121_KESIMPTA_PIC_INS_AvisDef_CT19121_EPI728.pdf

MSTCG 2021

Wiendl H, Gold R, Berger T, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211039648. Published 2021 Aug 18. doi:10.1177/17562864211039648

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

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 Kesimpta

Charakterystyka Produktu Leczniczego Kesimpta

Dobson 2018

Dobson R., Giovannoni G., Multiple Sclerosis - a review, *European Journal of Neurology* 2019, 26: 27-40 doi:10.1111/ene.13819 doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020

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

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.

MS Trust

MS Trust [<https://mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss>, dostęp: 06.12.2021]

Raport AWA OT.4351.17.2017

Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ ml; 3 fiołki 5 ml+2 zestawy drenów przedłużających, EAN 5909990764402; Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ ml; 1 fioł. 50 ml+2 zestawy drenów przedłużających, EAN 5909990842124, w ramach programu lekowego"leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)" <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4983-061-2017-zlc>

Raport AWA OT.4351.37.2017

Gilenya, fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., EAN 5909990856480 w programie lekowym: Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego" <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5111-114-2017-zlc>

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Kesimpta stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, ██████████, Kraków, kwiecień-maj 2021 (aktualizacja: grudzień 2021);
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Kesimpta stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego ██████████, Kawalec P., Kraków, sierpień 2021 (uzupełnienie: grudzień 2021);
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Kesimpta stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, ██████████, Kraków, grudzień 2021, wersja 2.0;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Kesimpta stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego ██████████, Kraków, grudzień 2021, wersja 2.0;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Kesimpta stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego ██████████, Kraków, sierpień 2021, wersja 1.0.