



Rekomendacja nr 104/2024

z dnia 1 października 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Enspryng (satralizumab)

w ramach programu lekowego: B.138.FM. Leczenie pacjentów
ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego
(NMOSD) (ICD-10: G.36.0)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Enspryng (satralizumab) w ramach programu lekowego: B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G.36.0).

Prezes wskazuje **dotatkowe warunki** objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

Warunkiem pozytywnej rekomendacji jest pogłębienie zaproponowanego RSS poprzez dalsze obniżenie ceny oraz zobowiązanie do zwrotu na rzecz NFZ wydatków poniesionych na sfinansowanie satralizumabu w programie lekowym „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” po przekroczeniu wartości refundacji odpowiadającej kosztowi rocznej terapii stu dwudziestu pacjentów w pierwszym roku obowiązywania decyzji refundacyjnej oraz stu dwudziestu pacjentów w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Enspryng (satralizumab) w leczeniu pacjentów z NMOSD spełniających kryteria włączenia do programu lekowego B.138.FM „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G.36.0)” (m.in. potwierdzenie obecności przeciwciał anti-AQP4).

Produkt leczniczy Enspryng (satralizumab) od dnia 1 września 2022 roku podlega refundacji w programie lekowym B.138.FM jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności i jest finansowany w ramach Funduszu Medycznego.

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych w omawianym wskazaniu, dostępna jest terapia immunosupresyjna (azotiopryna, mykofenolan mofetylu, glikokortykosteroidy) oraz immunoglobuliny. Natomiast według wytycznych postępowania medycznego u seropozytywnych pacjentów (AQP4-IgG+) z NMOSD, oprócz terapii immunosupresyjnej (azotiopryny, mykofenolanu mofetylu, glikokortykosteroidów), zalecane

jest leczenie z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych tj. rytuksymabu, ekulizumabu, inebilizumabu oraz satralizumabu.

Skuteczność analizowanej technologii została oceniona w badaniach z randomizacją (SAkuraSky i SAkuraStar) przeprowadzonych w populacji pacjentów z NMOSD, w tym w podgrupie chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4 (AQP4-IgG+). Analizowane główne punkty końcowe obejmowały czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby (PDR), zaprezentowany w postaci odsetka chorych, u których odnotowano PDR. Zarówno w populacji ogólnej badań, jak i w subpopulacjach AQP4-IgG+ wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść satralizumabu względem placebo w zakresie częstości PDR (subpopulacja AQP4-IgG+, badanie SAkuraSky: HR=0,21 (95% CI: 0,06; 0,75); badanie SAkuraStar: HR=0,26 (95% CI: 0,11; 0,63). Nie wykazano natomiast IS różnic w odniesieniu do jakości życia pacjentów mierzonej wg skali VAS.

Wnioski z raportu oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego Enspryng (satralizumab) wskazują, że pacjenci leczeni w ramach programu lekowego B.138.FM (N=60) uzyskali wyniki nie gorsze niż uczestnicy głównego badania rejestracyjnego dla ocenianej technologii.

Wartość oszacowanego przez wnioskodawcę współczynnika ICUR wskazuje na nieopłacalność (ICUR powyżej progu opłacalności określonego w ustawie o refundacji) leczenia SAT + LP¹ względem LP ██████████

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych, prognozowany wzrost wydatków, z uwzględnieniem RSS, wyniesie ok. ██████████ / rok (2 -letni horyzont analizy).

Odnajdzone rekomendacje refundacyjne wydane przez zagraniczne agencje HTA (HAS, IQWiG /G-BA, SMC, CADTH) w większości były pozytywne w odniesieniu do finansowania produktu leczniczego Enspryng w leczeniu NMOSD (HAS, IQWiG /G-BA, CADTH), niemniej wskazano na umiarkowaną kliniczną wartość satralizumabu (HAS) czy niski zakres dodatkowej korzyści stosowania satralizumabu w ocenianym wskazaniu (IQWiG /G-BA). W jednej rekomendacji doprecyzowano natomiast kryteria włączenia do leczenia SAT (rekomendacja warunkowa CADTH).

Podsumowując, mimo ograniczeń związanych z niepewnością wyników przedłożonych przez wnioskodawcę analiz, lek stanowi wartościową opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu biorąc pod uwagę status TLI w ocenie Agencji w 2021 roku oraz wstępne wyniki raportu oceny efektywności klinicznej. W celu zminimalizowania ryzyka związanego z ograniczeniami wnioskowania, zaleca się prowadzenie dalszego monitorowania pozwalającego na szacowanie długoterminowych korzyści zdrowotnych i kosztów leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Enspryng (satralizumab).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

¹ leczenie podtrzymujące (LP) na które składa się: azatiopryna, glikokortykosteroidy, mykofenolan mofetylu

- Enspryng (satralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, ampułko-strzykawka 1 ml, kod GTIN: 07613326032322; cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1260.0 Satralizumab.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) to rzadkie, ciężkie, autoimmunologiczne zaburzenia funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze zapalno–demielinizacyjnym. Dowody sugerują, że 60%-90% pacjentów z NMOSD będzie seropozytywnych względem immunoglobuliny G anty-akwaporyny-4 (AQP4-IgG). Obecność przeciwciał anty-AQP4 stanowi swoistą podstawę do rozróżnienia tej jednostki chorobowej ze stwardnieniem rozsianym (ang. sclerosis multiplex, SM), z którym do niedawna NMOSD było utożsamiane.

Przebieg NMOSD najczęściej cechuje się występowaniem ciężkich rzutów choroby, które prowadzą do postępującej i nieodwracalnej niepełnosprawności. Powikłaniem choroby jest ciężki, uporczywy ból neuropatyczny, przy czym około połowa pacjentów odczuwa silny ból, który poważnie wpływa na ich jakość życia. Częstsze rzuty choroby są skorelowane z obecnością w surowicy krwi wysokiego miana przeciwciał przeciwko akwaporynie 4.

Do czynników predykcyjnych wskazujących na niekorzystne rokowanie NMOSD należą:

- liczba nawrotów w czasie pierwszych dwóch lat (większa liczba predysponuje do gorszego rokowania);
- stopień ciężkości pierwszego rzutu (rzut o cięższym stopniu nasilenia predysponuje do gorszego rokowania);
- wiek chorego w momencie pojawienia się NMOSD (negatywnym czynnikiem predykcyjnym jest początek choroby w wieku starszym);
- najprawdopodobniej związek z innymi zaburzeniami autoimmunologicznymi.

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT (za okres 1 listopada 2022 r. - 28 czerwca 2024 r.) do leczenia satralizumabem w ramach programu lekowego B.138.FM włączono 60 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano terapię immunosupresyjną z wykorzystaniem azotiopryny, mykofenolanu mofetylu oraz glikokortykosteroidów.

Wybór komparatorów jest zasadny, niemniej pominięto refundowaną technologię opcjonalną, tj. immunoglobuliny dostępne w ramach programu lekowego B.67. Według wytycznych praktyki klinicznej (NEMOS 2024) immunoglobuliny stanowią opcję terapeutyczną dla subpopulacji pacjentów – dzieci oraz pacjentów w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania innych terapii. Kryteria kwalifikacji do leczenia immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67. obejmują nieskuteczność leczenia immunosupresyjnego lub występujące przeciwwskazania do jego zastosowania.

Ponadto, wytyczne praktyki klinicznej zwracają uwagę, iż skuteczność przeciwciał monoklonalnych w leczeniu seropozytywnych pacjentów (AQP4-IgG+), tj. rytuksymabu, ekulizumabu, inebilizumabu oraz satralizumabu przewyższa klasyczne leki immunosupresyjne. Wszystkie z wyżej wymienionych opcji terapeutycznych są wskazywane przez wytyczne na równi, jako leki pierwszego wyboru. Obecnie w Polsce rytuksymab oraz ekulizumab są refundowane w innych niż oceniane wskazaniach, natomiast inebilizumab nie jest refundowany w żadnym ze wskazań. Należy jednak zwrócić uwagę, iż Prezes

AOTMiT pozytywnie zaopiniował zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Technologie ekulizumab i inebilizumab nie podlegały ocenie Agencji w przedmiotowym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Satralizumab to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobuliny G2 (IgG2), które wiąże się z rozpuszczalnym i związanym z błoną komórkową ludzkim receptorem IL-6 (IL-6R), zapobiegając w ten sposób dalszej sygnalizacji IL-6 za pośrednictwem tych receptorów.

Produkt leczniczy Enspryng został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA) w 2021 roku do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną (IS) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (ang. neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG).

Lek stosuje się w dawce nasycającej: 120 mg podskórnie co dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0., druga w tygodniu 2., a trzecia w tygodniu 4.) oraz podtrzymującej: 120 mg podskórnie co cztery tygodnie.

Produkt leczniczy Enspryng (satralizumab) od dnia 1 listopada 2022 roku podlega refundacji w programie lekowym B.138.FM jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności i jest finansowany w ramach Funduszu Medycznego. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi 2 lata.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje leczenie pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) w wieku powyżej 12 lat, u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG).

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do obowiązującego programu lekowego B.138.FM: „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0).”

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo satralizumabu (SAT) stosowanego w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD).

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (SAT) z komparatorami (AZA, MMF, GKS) w docelowej populacji chorych.

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- badanie z randomizacją SAKuraSky, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo satralizumabu stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym (SAT+LP) względem placebo stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym (PLC+LP) wśród 83 pacjentów w wieku 12-74 lat z rozpoznaniem NMO lub NMOSD, po co najmniej 2 udokumentowanych rzutach (w tym po co najmniej 1 rzucie choroby w czasie ostatnich 12 miesięcy);
- badanie z randomizacją SAKuraStar, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo satralizumabu (SAT) względem placebo (PLC) u 95 pacjentów w wieku ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem NMO z AQP4-IgG+/ AQP4-IgG- lub NMOSD z AQP4-IgG+, po co najmniej 1 udokumentowanym ataku;
- badanie jednoramienne SakuraMoon, długookresowe badanie, do którego włączano dorosłych chorych, którzy ukończyli terapię satralizumabem podczas podwójnie zaślepionej fazy i/lub fazy OLE badań SAKuraSky i SAKuraStar;

W badaniach SAKuraSky i SAKuraStar pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem (PDR). Z kolei kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowej.

Uwzględniono także badania obserwacyjne: Nakashima 2024 (dane z rejestru chorych leczonych SAT w Japonii, N=131) i Yamamura 2024 (trwające badanie retrospektywno-prospektywne obejmujące populację chorych na NMOSD z AQP4-IgG+, N=570).

Jakość badań oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, natomiast badania randomizowane oceniono wg skali Cochrane (RoB2).

Badania dla ocenianej technologii oceniono na 6 punktów (SakuraMoon) lub 7 punktów (Nakashima 2024, Yamamura 2024) w skali NICE (na 8 możliwych).

Ryzyko błędu systematycznego zgodnie z oceną w skali Cochrane w badaniach SakuraSky, SAKuraStar oceniono jako niskie.

Do analizy włączono także 12 przeglądów systematycznych (Aungsumart 2023, Clardy 2024, Gao 2021, Kharel 2021, Kong 2021, Luo 2022, Velasco 2021, Wingerchuk 2022, Xu 2022, Xue 2020, Xue 2020a i Yin 2023), w których wyniki dla satralizumabu przedstawiono na podstawie ww. badań SAKuraSky i SAKuraStar.

Przeglądy systematyczne charakteryzowały się niską lub bardzo niską jakością metodologiczną według skali AMSTAR 2.

W niniejszej rekomendacji wzięto także pod uwagę wyniki efektywności praktycznej stosowania produktu Enspryng w warunkach krajowych, pochodzące z opracowania Agencji: *Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego (WS.425.4.2024.3)*.

Skuteczność

Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby (PDR), zaprezentowany w postaci odsetka chorych, u których odnotowano PDR

W populacji ogólnej badań SAKuraSky i SAKuraStar wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie częstości występowania PDR na korzyść SAT.

- PDR odnotowano u 20% chorych otrzymujących SAT+LP w porównaniu z 43% chorych otrzymujących PLC+LP, HR=0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), p=0,0184 (SAKuraSky).

- PDR odnotowano u 30% chorych otrzymujących SAT w porównaniu z 50% chorych otrzymujących PLC, HR=0,45 (95% CI: 0,23; 0,89), p=0,0184 (SAkuraStar).

W populacji z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4 (AQP4-IgG+) wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie częstości występowania PDR na korzyść SAT.

- PDR odnotowano u 11% chorych otrzymujących SAT+LP w porównaniu z 43% chorych otrzymujących PLC+LP, HR=0,21 (95% CI: 0,06; 0,75), p=0,0086 (SAkuraSky).
- PDR odnotowano u 22% chorych otrzymujących SAT w porównaniu z 57% chorych otrzymujących PLC, HR=0,26 (95% CI: 0,11; 0,63), p=0,0014 (SAkuraStar).

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w subpopulacji chorych z AQP4-IgG-.

Odsetek chorych wolnych od DPR / wolnych od ciężkiego DPR

W 192. tygodniu obserwacji 71% (SAkuraSky) i 73% (SAkuraStar) pacjentów leczonych satralizumabem było wolnych od PDR, natomiast 91% (SAkuraSky) i 90% (SAkuraStar) pozostało wolnych od ciężkiego PDR. Według długoterminowych danych skuteczności (SAkuraMoon) odpowiedź kliniczna na leczenie satralizumabem utrzymywała się na stałym poziomie – w 288. tygodniu 72% pacjentów pozostało wolnych od PDR, a 91% wolnych od ciężkiego PDR.

Jakość życia

Średnie różnice zmiany wyników nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowej do 24. tygodnia dla porównania grup nie były istotne statystycznie.

Opracowania wtórne

Wnioski płynące z przeglądów systematycznych są spójne z danymi pochodzącymi z badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej.

Efektywność praktyczna

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, iż odsetek chorych, u których wystąpił rzut choroby był niski i wyniósł ok. 5% przy medianie obserwacji wynoszącej 197 dni (Nakashima 2024). Odsetek pacjentów, u których możliwe było przerwanie stosowania glikokortykosteroidów zwiększył się, odpowiednio z 9,5% do 28,6% po 360 dniach terapii satralizumabem (Nakashima 2024) i z 13,9% do 16,5% po okresie 6-miesięcznym (Yamamura 2024).

Efektywność praktyczna (Polska)

Analiza obejmowała dane 60 pacjentów włączanych do programu lekowego w okresie ok. 1,5 roku.

Zaraportowano wystąpienie rzutu choroby u jednego pacjenta (ok. 2% ze wszystkich pacjentów, którzy przyjęli satralizumab), nie podano jednak stopnia ciężkości rzutu oraz dokładnej daty jego wystąpienia – rzut zaraportowano w pierwszym punkcie kontrolnym, co znaczy, że wystąpił on w czasie od 1 do 195 dnia (6,5 miesiąca) od pierwszego podania leku. Dodatkowo, do daty odcięcia danych (28.06.2024 r.) w analizowanej populacji nie odnotowano żadnego zgonu.

U 9 z 43 (21%) pacjentów, dla których były dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa z co najmniej jednego punktu kontrolnego, zaraportowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi po zastosowaniu satralizumabu były zaburzenia metabolizmu i odżywiania – hiperlipidemia (zgłoszone u 5 [12%] pacjentów) oraz zaburzenia uwidocznione w badaniach diagnostycznych (u 3 [7%] pacjentów). U dwóch pacjentów (5%) zaraportowano wystąpienie zakażeń lub infekcji.

Ogólne wnioski wskazują, że pacjenci leczeni w ramach programu lekowego uzyskali wyniki nie gorsze niż uczestnicy głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii. Brak jest jednak dowodów na różnicę istotną statystycznie.

Zwraca się także uwagę na niepewności wnioskowania ze względu na brakujące dane i krótki czas obserwacji pacjentów – mediana (zakres): 7 (1; 13) miesięcy.

Bezpieczeństwo

W badaniu SAKuraSky odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (SAT+LP: 90% vs PLC+LP: 95%) oraz jedno SAE (SAT+LP: 17% vs PLC+LP: 21%) był porównywalny wśród pacjentów stosujących satralizumab w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym oraz placebo z leczeniem podtrzymującym.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia był większy w grupie satralizumabu (SAT+LP: 68% vs PLC+LP: 62%), natomiast częstość poważnych zakażeń była podobna w obu grupach badania.

W badaniu SAKuraStar zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie satralizumabu stosowanego w monoterapii niż placebo (SAT: 92% vs PLC: 75%), natomiast odsetek SAE był porównywalny w obu grupach (SAT: 19% vs PLC: 16%). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia był wyższy w grupie satralizumabu (SAT: 54% vs PLC: 44%), natomiast odsetek poważnych zakażeń był podobny w obu grupach badania.

Profil bezpieczeństwa oraz odsetek zdarzeń niepożądanych satralizumabu był porównywalny między okresami podwójnego zaślepienia i otwartego przedłużenia badań. Ogólny odsetek zakażeń i poważnych zakażeń nie wzrastał wraz z upływem czasu. W żadnym z badań nie odnotowano zgonów.

Według najnowszych dostępnych danych pochodzących z badania SAKuraMoon (poster konferencyjny Bennett 2024), profil bezpieczeństwa satralizumabu obserwowany w badaniach SAKuraSky i SAKuraStar utrzymywał się przy długotrwałym leczeniu (mediana czasu trwania ekspozycji: 5,9 [zakres: 0,1-8,9] roku).

ChPL

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Enspryng, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu satralizumabem należą: hiperlipidemia, ból głowy, bóle stawów, reakcje związane ze wstrzyknięciem, zmniejszenie liczby białych krwinek.

Ograniczenia

Brak jest porównania ocenianej technologii do jednej z dostępnych w Polsce technologii alternatywnych, tj. immunoglobulin refundowanych w programie lekowym B.67. Do wyników efektywności ww. alternatywnej opcji leczenia odniesiono się w raporcie WS.425.4.2024.3.

Niski odsetek chorych poniżej 18 r.ż. w badaniu SAKuraSky (wynoszący 8,4% łącznie w grupach SAT i PLC). Do badania SAKuraSky włączano jedynie osoby dorosłe.

Do fazy OLE badań SAKuraSky i SAKuraStar kwalifikowali się zarówno chorzy, którzy w fazie DB otrzymywali SAT, jak i PLC, natomiast wyniki nie zostały przedstawione odrębnie dla obu grup.

Definicja rzutu choroby w badaniach obserwacyjnych Nakashima 2024 i Yamamura 2024 różni się od definicji przyjętych w badaniach eksperymentalnych.

Wyniki badania SAKuraMoon nie zostały opublikowane w publikacji pełnotekstowej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (50 lat), z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Ocenianą interwencją, tj. terapię produktem leczniczym Enspryng (SAT) porównano z leczeniem podtrzymującym (LP) na które składa się: azatiopryna (AZA), glikokortykosteroidy (GKS), mykofenolan mofetylu (MMF).

W analizie uwzględniono m.in. następujące kategorie kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania,
- koszty leczenia podtrzymującego i po niepowodzeniu leczenia podtrzymującego,
- koszty leczenia rzutów choroby,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego.

SAT + LP vs LP

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

- z uwzględnieniem RSS: [REDACTED]

- bez uwzględnienia RSS: 2 727 233,07 zł/QALY.

Wartość ICUR z RSS przekracza próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii SAT+LP w porównaniu z LP, w wariacie z uwzględnieniem RSS, [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Uwzględnione w analizie dane pochodzące z badań klinicznych SakuraStar i SakuraSky mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych efektów obserwowanych wśród polskich pacjentów z NMOsD.

Brak długoterminowych danych klinicznych skutkowało koniecznością przyjmowania założeń, co wpływa na niepewność wyników oszacowanych w analizie ekonomicznej.

W analizie wnioskodawcy nie odnaleziono informacji na temat rzeczywistego czasu trwania leczenia założonego przez wnioskodawcę w scenariuszu analizy podstawowej. Zawarto jedynie informację, że w ramach analizy wrażliwości przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Pominięto dostępną opcję terapeutyczną w przedmiotowym wskazaniu, tj. immunoglobuliny refundowane w ramach programu lekowego B.67. „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [] pacjentów w I roku
- [] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, [] wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Enspryng (satralizumab) wiązać się będzie ze [] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [] w I roku,
- [] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Główna niepewność dotyczy oszacowania liczebności populacji docelowej. Rzeczywista liczba pacjentów według danych NFZ była o połowę mniejsza w porównaniu do przedstawionej przez wnioskodawcę. Na podstawie danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego, wskazano że liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana jest równa liczbie pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego i wynosi 120 (dane aktualne na marzec 2024 r.). Zgodnie z danymi z bazy SMPT, dotyczącymi stosowania ocenianej technologii w okresie od dnia obowiązywania decyzji refundacyjnej tj. 1.11.2022 r. do dnia 28.06.2024 r. satralizumabem leczonych było łącznie 60 pacjentów (68 zgłoszonych do programu).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[]

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie zmian przedstawionych w AWA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione wytyczne polskie (PTN 2023) i niemieckie (NEMOS 2024), w leczeniu seropozytywnych pacjentów (AQP4-IgG+) z NMOSD, wymieniają terapię immunosupresyjną z wykorzystaniem azatiopryny, mykofenolanu mofetylu oraz glikokortykosteroidów. Wytyczne zalecają również leczenie z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych tj. rytuksymabu, ekulizumabu, inebilizumabu oraz

satralizumabu. Wytyczne NEMOS 2024 zwracają uwagę, iż skuteczność przeciwciał monoklonalnych w leczeniu seropozytywnych pacjentów (AQP4-IgG+) przewyższa klasyczne leki immunosupresyjne i czyni je lekami pierwszego wyboru.

W terapii rzutu choroby zalecane jest m.in. stosowanie glikokortykosteroidów czy aferezy (plazmaferezy). Ponadto, w wytycznych niemieckich (NEMOS 2024 oraz AWMF 2023) jako opcję dla dzieci oraz pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do innych metod leczenia wymienia się immunoglobuliny.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono łącznie 5 dokumentów dotyczących produktu leczniczego Enspryng (satralizumab), w tym 3 rekomendacje pozytywne (CADTH 2021, IQWiG 2021/G-BA 2022, HAS 2022), jedną rekomendację negatywną (SMC 2024) i jedno uzasadnienie braku zaleceń z NICE 2024.

Komisja HAS w swojej ocenie uznała umiarkowaną kliniczną wartość satralizumabu, pomimo: braku solidnych danych dotyczących rocznej częstości nawrotów, braku udowodnionej korzyści w zakresie niepełnosprawności i jakości życia pacjentów oraz niepewności na temat skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego leku.

W ocenie G-BA zakres dodatkowej korzyści stosowania satralizumabu w ocenianym wskazaniu zaklasyfikowano jako niski. Podkreślono także, że pacjenci badaniach SAKuraStar i SAKuraSky nie otrzymali terapii NMOSD, która odpowiadałaby obecnie uznawanym standardom opieki.

Komitet CADTH wskazał warunki w zakresie kryteriów włączania pacjentów do leczenia satralizumabem, w tym aby lek był refundowany w przypadku nieskuteczności innych dostępnych środków w leczeniu NMOSD lub gdy pacjent ich nie toleruje. W ocenie uwzględniono informację, że satralizumab byłby opłacalny w porównaniu do braku leczenia lub stosowania leków immunosupresyjnych po redukcji ceny o ok. 80%-89%.

Wnioskodawca nie złożył do SMC oświadczenia dotyczącego produktu leczniczego Enspryng w ocenianym wskazaniu, wobec czego SMC nie zaleca jego stosowania w ramach publicznych środków. Z kolei NICE nie był w stanie wydać zaleceń dotyczących satralizumabu, z uwagi na brak złożonego przez firmę wniosku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Enspryng (satralizumab) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.07.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2644.2024.3.JWI), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Enspryng (satralizumab) w ramach programu lekowego: B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G.36.0) na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 100/2024 z dnia 30 września 2024 roku w sprawie oceny leku Enspryng (satralizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”.

Piśmiennictwo

1. Raport nr WS.423.1.2024 Wniosek o objęcie refundacją leku Enspryng (satralizumab) w ramach programu lekowego: B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G.36.0)
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2024 z dnia 30 września 2024 roku w sprawie oceny leku Enspryng (satralizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”