



**UBLITUKSYMAB (PRODUKT LECZNICZY BRIUMVI®)  
W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI  
STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, styczeń-luty 2025

**Odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce, określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (sygnatura pisma OT.423.1.78.2024.8.KP) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego Briumvi (ublituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg/6 ml, 1 fiolka, kod GTIN: 08436027472384, w ramach istniejącego programu lekowego tj. B.29 „LECZENIE CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE (ICD-10: G35)”.**

**Uwagi AOTMiT:**

**1. UWAGA I:**

Treść: *„Analizy wnioskodawcy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.*

*W opisach wyników przedstawionych w AKL wnioskodawcy nie wskazano źródeł ich pochodzenia. W BIA wnioskodawcy nie przedstawiono informacji na temat źródła pochodzenia danych dotyczących leków, które jako ostatnie zostały włączone do programów lekowych w Polsce (§ 8 ust.1 Rozporządzenia).”*

**Odpowiedź:**

W odniesieniu do Analizy klinicznej zweryfikowano i uzupełniono źródła pochodzenia danych.

W odniesieniu do analizy wpływu na budżet BIA:

Leki ostatnio dodane do programu lekowego zidentyfikowano na podstawie analizy historycznych Obwieszczeń Ministra Zdrowia oraz własnej wiedzy na temat funkcjonowania programu. Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie daną substancją czynną i odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku wśród wszystkich chorych określono na podstawie zestawienia danych NFZ (liczba leczonych pacjentów w roku) i wyników modelowania populacyjnego opisanego w rozdziale 2.5.2. raportu z BIA. Wprowadzono w tekście analizy BIA odniesienia do rysunków 1 i 2.

## **2. UWAGA II:**

Treść: „Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku. W szczególności, w analizach wnioskodawcy nie uwzględniono danych z obowiązujących w momencie złożenia wniosku obwieszczeni/komunikatów NFZ i MZ, oraz ostatecznej treści wnioskowanego programu lekowego (§ 2 Rozporządzenia):

- *Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2024 r. (<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8679.html>);*
- *Prośba o aktualizację w zakresie Komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2024 r.*
- *Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie Rekomendacji Nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej 100/2024 ZLC - Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT*
- *Nie uwzględniono aktualnego katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe. Wnioskodawca nie uwzględnił świadczenia "przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu" (kod świadczenia:5.08.07.0000026), które jest dedykowane między innymi do realizacji w ramach programu lekowego: "Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane" - Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2024 r.*
- *Prośba o aktualizację względem aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.*
- *Prośba o aktualizację progu opłacalności obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30.10.2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022, zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022 w Polsce określona została na kwotę 63 460 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosić będzie 217 641 zł (3 x 72 547 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie."*

### **Odpowiedź:**

W treści APD (rozdz. 2.1, tabela 1) oraz AKI zamieszczone są kluczowe fragmenty proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.29 odnoszące się do wnioskowanej interwencji i wnioskowanego wskazania (oznacza to, że pominięto fragmenty odnoszące się np. do innych postaci stwardnienia rozsianego czy linii leczenia, niestanowiących przedmiotu wniosku). Fragmenty te są zgodne z treścią uzgodnionego programu lekowego przedstawionego w piśmie PLR.4500.3639.2024.12.JWI. Pełna treść uzgodnionego programu lekowego B.29 została dołączona do bibliografii niniejszego uzupełnienia.

Na prośbę AOTMiT przedłożone wraz z niniejszym pismem analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet zostały zaktualizowane. Uwzględniono:

- aktualną wysokość progu opłacalności na poziomie 217 641 zł (3 x 72 547 zł);
- aktualny komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za listopad 2024 roku) – zmiana referencji [48];
- aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia dotyczące cen oficjalnych leków – zmiana referencji [37];
- aktualne dane sprzedażowe NFZ – dane za okres styczeń – listopad (zmiana referencji nr [152]);
- dane refundacyjne za I połowę 2024 roku (Uchwała Rady NFZ i komunikat DGL NFZ) w zakresie oceny średniego kosztu leków refundowanych (dodano referencje nr [180] i [181]);
- aktualne wyceny produktów rozliczeniowych oraz ceny punktów rozliczeniowych, które powinny uwzględniać Obwieszczenie Prezesa AOTMiT z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie Rekomendacji nr 48/2024. Sprawdzono pod kątem aktualnej wyceny produktów rozliczeniowych referencje nr [70], [71], [83]-[89] oraz zaktualizowano cenę 1 punktu rozliczeniowego za świadczenia medyczne (uwzględniono dane z kontraktów z NFZ na rok 2025).

Nie uwzględniono produktu rozliczeniowego „przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (5.08.07.0000026; wycena 378,56 pkt), gdyż jego uwzględnienie nie ma istotnego wpływu na wyniki analiz. W opracowaniu uwzględniono produkt rozliczeniowy „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (5.08.07.0000004; wycena 108,16) rozliczane raz na 28 dni zamiast 3,5-krotnie droższego produktu rozliczanego raz na 3 miesiące (około 91 dni czyli w około 3,3-krotnie dłuższym okresie niż uwzględniono w analizach).

Poniżej przedstawiono ponadto zaktualizowany sposób refundacji komparatorów głównych i dodatkowych dla ublituksymabu na podstawie wykazu leków refundowanych (do APD i AKL).

**Sposób refundacji komparatorów głównych i dodatkowych dla ublituksymabu na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na styczeń 2025).**

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
<b>Komparatory główne</b>						
Ofatumumabum	Kesimpta, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	1257.0, Ofatumumab	5997,62	6357,47	6357,47	bezpłatny
Ocrelizumabum	Ocrevus, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml	1201.0, Okrelizumab	22499,64	23849,62	23849,62	bezpłatny
<b>Komparatory dodatkowe</b>						
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	1145.0, Fumaran dimetylu	766,47	812,45	406,23	bezpłatny
	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg		3065,86	3249,82	3249,82	bezpłatny
Glatirameri acetatas	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1061.0, Glatirameri acetatas	2916,00	3090,96	3090,96	bezpłatny
	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml		2916,00	3090,96	3090,96	bezpłatny
Interferon beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 µg	1024.5, Interferonum beta 1b	2273,40	2409,80	2409,80	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	2928,68	3104,40	3104,40	bezpłatny
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml		2928,68	3104,40	3104,40	bezpłatny
	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	3002,40	3182,54	3182,54	bezpłatny
	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml		3002,40	3182,54	3182,54	bezpłatny
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	1074.3, Peginterferonum beta-1a	2306,34	2444,72	2444,72	bezpłatny
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg		2306,34	2444,72	2444,72	bezpłatny
Teriflunomidum	Aubagio, tabl. powl., 14 mg	1159.0, Teryflunomid	2243,70	2378,32	1236,38	bezpłatny
	Aregalu, tabl. powl., 14 mg		874,80	927,29	927,29	
	Boxarid, tabl. powl., 14 mg		874,80	927,29	927,29	

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Bozilos, tabl. powl., 14 mg		874,80	927,29	927,29	
	Clefirem, tabl. powl., 14 mg		874,80	927,29	927,29	
	Terebyo, tabl. powl., 14 mg		1166,40	1236,38	1236,38	
	Teriflunomid Adamed, tabl. powl., 14 mg		874,80	927,29	927,29	
	Teriflunomide +pharma, tabl. powl., 14 mg		864,00	915,84	915,84	
	Teriflunomide Accord, tabl. powl., 14 mg		874,80	927,29	927,29	
	Teriflunomide Glenmark, tabl. powl., 14 mg		874,80	927,29	927,29	
	Teriflunomide Zentiva, tabl. powl., 14 mg		874,80	927,29	927,29	
	Tifay, tabl. powl., 14 mg		874,80	927,29	927,29	
	Tifay, tabl. powl., 14 mg		2624,40	2781,86	2781,86	
Cladribinum	Mavenclad, tabl., 10 mg	1200.0, Kladrybina	8410,72	8915,36	8915,36	bezpłatny
	Mavenclad, tabl., 10 mg		33642,86	35661,44	35661,44	
	Mavenclad, tabl., 10 mg		50464,30	52624,30	52624,30	
Ponesimodum	Ponvory, tabl. powl., 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8 + 9 + 10 mg	1259.0, Ponesimod	578,67	613,40	613,40	bezpłatny
	Ponvory, tabl. powl., 20 mg		3904,31	4138,57	4138,57	
Ozanimodum	Zeposia, kaps. twarde, 0,23 + 0,46 mg	1256.0, Ozanimod	1397,24	1481,07	528,96	bezpłatny
	Zeposia, kaps. twarde, 0,92 mg		5588,96	5924,30	5924,30	

PLN- polski nowy złoty.

Źródło: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>

### **3. Uwaga III:**

Treść: „W analizie wrażliwości AE wnioskodawcy, nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości w postaci wartości ICUR/ICER obliczonych w wariacie po zmianie wartości poszczególnych parametrów analizy ekonomicznej oraz nie przedstawiono ceny progowej, odpowiadającej każdemu ICUR/ICER oszacowanemu w analizie wrażliwości (§ 5. ust.9 pkt 3 Rozporządzenia). ”

#### **Odpowiedź:**

Jak opisano w raporcie z AE (rozdział 3.4 i rozdział 4.2) tylko najważniejsze wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w raporcie. Niemniej jednak wszystkie punkty końcowe (w tym ICUR i ceny progowe) przedstawiono w dołączonym modelu (arkusz „SA\_EE” ze wszystkimi wynikami „deterministycznej” analizy wrażliwości) oraz w dodatkowym skoroszycie stanowiącym jeden z rozdziałów aneksu do raportu z AE (plik „Briumvi raport AE - aneks rozdz. 12.3.xlsx” zawierający wszystkie wyniki PSA).

Wykorzystano INMB jako punkt końcowy analizy wrażliwości zaprezentowany w raporcie, gdyż parametr ten można określić również w sytuacjach, w których nie ma różnic w skuteczności porównywanych technologii (takie porównania są obserwowane zarówno w analizie podstawowej, jak i analizie wrażliwości).

Co więcej, należy przypomnieć, że INMB równy 0 określa to samo co ICUR równy progowi opłacalności (w sytuacji kiedy są różnice w liczbie QALY między technologiami). Oznacza to, że cena progowa skalkulowana dla kryterium  $INMB=0$  jest taka sama jak cena progowa skalkulowana dla kryterium  $ICUR=próg$  opłacalności. Co więcej, kryterium  $INMB=0$  przy takiej samej skuteczności klinicznej obydwu porównywanych technologii odzwierciedla kryterium takiej samej wysokości kosztu obydwu technologii. Oparcie obliczeń o kryterium  $INMB=0$  jest więc zgodne z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz wymogami metodologicznymi dotyczącymi przygotowania analizy ekonomicznej.

### **4. UWAGA IV:**

Treść: „W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono kosztów oszacowanych w scenariuszu istniejącym i nowym we właściwym horyzoncie czasowym (tj. przyjęto zbyt krótki horyzont czasowy). Zgodnie z definicją zawartą w słowniczku rozporządzenia (§ 2), horyzont czasowy dla analizy wpływu na budżet to perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmująca przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata (...). Analizując decyzje refundacyjne w obrębie PL.B.29, należy pokreślić, że dwuletni horyzont

*czasowy jest zdecydowanie niewystarczający do ustalenia równowagi rynkowej (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia). ”*

**Odpowiedź:**

Jak opisano w raporcie z BIA (rozdział 2.3) w analizie wpływu na budżet uwzględniono 2-letni horyzont czasowy gdyż jest on zgodny z okresem obowiązywania rozważanej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii (art. 11 ust. 3 pkt 3 Ustawy o refundacji leków, ...).

Co więcej, w rozdziale 2.3. wykazano, że taki horyzont czasowy jest wystarczający do osiągnięcia stabilnego odsetka wykorzystania nowych technologii lekowych wśród pacjentów zmieniających lub rozpoczynających leczenie w programie B.29. Wspomniano także, że ze względu na coroczny wzrost liczebności populacji pacjentów leczonych w programie B.29. oraz stosunkowo rzadkie zmiany leczenia w tym programie, równowaga rynkowa odnośnie liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię nie wystąpi nigdy lub wystąpi bardzo późno. Niemniej jednak zwrócono uwagę na fakt, iż analiza wpływu na budżet dla długiego horyzontu czasowego (np. 10 lat) będzie bardzo mało wiarygodna ze względu na brak możliwości przewidzenia wszystkich potencjalnych zmian w programie B.29. w trakcie tak długiego horyzontu czasowego (kolejne leki w programie, zmiana kryteriów jego realizacji, zmiana cen leków w programie, itd.).

Przeanalizowano również długość horyzontu czasowego analiz wpływu na budżet dla leków na stwardnienie rozsiane uprzednio przedkładanych AOTMiT. Ustalono, że wszystkie analizy dla podobnych technologii do wnioskowanej (analizy dla ofatumumabu lub okrelizumabu ocenione przez AOTMiT w ramach zleceń nr: 165/2021, 65/2021, 157/2018 oraz najnowszym ze stycznia 2024 roku zlecenia nr 209/2024) oraz najbardziej aktualna analiza dla pozostałych leków (natalizumabu podawanego podskórnie ocenianego w ramach zlecenia AOTMiT nr 63/2023) były przeprowadzane w **2-letnim horyzoncie czasowym**.

Biorąc więc pod uwagę niepewność oszacowań w długim horyzoncie czasowym, okres obowiązywania rozważanej decyzji refundacyjnej a także długość horyzontu czasowego analiz uprzednio przedkładanych AOTMiT w analizie dla Briumvi uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

**Dodatkowe uzupełnienie danych klinicznych:**

Oprócz wyjaśnień i modyfikacji wprowadzonych do analiz i/lub przedstawionych w niniejszym dokumencie w odpowiedzi na uwagi Agencji dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań, dodatkowo, na wniosek Zamawiającego przedstawiono poniżej najnowsze dane kliniczne dotyczące długoterminowych wyników stosowania ublituksymabu we wnioskowanym wskazaniu a także informacje o rekomendacji wydanej NICE dla ublituksymabu oraz jego refundacji w innych krajach.



- a) **Dane z otwartej, długoterminowej fazy przedłużonej badań ULTIMATE I i II** (Źródło: Cree BA, Fox E, Hartung HP i wsp. Five Years of Ublituximab in Relapsing Multiple Sclerosis: Results from the Open-Label Extension of ULTIMATE I and II Studies. Poster #P324 . 2024 Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) | 18-20 September, 2024, Copenhagen, DK)

Po dwóch latach leczenia w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy o akronimach ULTIMATE I i II, stanowiących podstawę analizy klinicznej, dorośli pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS) mieli możliwość kontynuacji leczenia ublituksymabem (grupa UBL-UBL) lub zmiany terapii teryflunomidem na ublituksymab (grupa TER-UBL) w ramach otwartej fazy przedłużonej (OLE), w której okres leczenia i obserwacji wynosił 3 lata od momentu zakończenia udziału w badaniach ULTIMATE I i II.

W połączonych grupach z badań ULTIMATE I i II, po zakończeniu zaślepionej fazy randomizowanej, ponad 85% uczestników z każdej grupy leczonej rozpoczęło udział w OLE, w tym 85,4% (N=422) kontynuowało leczenie ublituksymabem w OLE, a 87,4% (N=429) przeszło ze stosowania teryflunomidu na rzecz ublituksymabu w OLE. Ogółem, odpowiednio 70,4% i 76,2% pacjentów ukończyło 3-letnie leczenie ublituksymabem podczas OLE w obu kohortach (UBL-UBL i TER-UBL).

**Charakterystyka fazy przedłużonej badania dotyczącego długoterminowego zastosowania ublituksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.**

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Cree i wsp. 2024	<p>Badanie prospektywne, otwarte, przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIC</p> <p><u>Badania opublikowane, opisane na podstawie posteru konferencyjnego.</u></p> <p><u>Czas trwania badań:</u> otwarta faza przedłużona od 15 listopada 2019 r. do dnia odcięcia danych 01 stycznia 2024 r.</p>	<p>Pacjenci dorośli z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS), którzy uczestniczyli w badaniach randomizowanych ULTIMATE I i II, N=851.</p> <p><u>Grupy badane:</u> - UBL-UBL: pacjenci leczeni ublituksymabem w ramach fazy randomizowanej badań ULTIMATE, którzy nadal kontynuowali</p>	<p>- UBL-UBL: 297/422 (70,4%) ukończyło 3 lata leczenia w otwartej fazie przedłużonej; - TER-UBL: 327/429 (76,2%) ukończyło 3 lata leczenia w otwartej fazie przedłużonej.</p>	<p>- roczny wskaźnik rzutów (ARR) analizowany przy użyciu uogólnionych równań szacunkowych; - odsetek pacjentów i czas do potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności (CDP) oraz do 24-tygodniowej potwierdzonej poprawy niepełnosprawności (CDI) oszacowano metodą Kaplana-Meiera i modelem regresji Coxa; - 24-tygodniową CDP zdefiniowano</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z rzutowym stwardnieniem rozsianym, którzy ukończyli randomizowane badania kliniczne ULTIMATE I i II</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Sponsor: TG Therapeutics.</p> <p>Ocena w skali NOS: z uwagi na fakt, że badanie opublikowano jedynie w postaci posteru, w którym zawarto szczątkowe dane dotyczące charakterystyki wyjściowej i metodyki, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej oceny w skali NOS.</p>	<p>stosowanie tego leku w fazie przedłużonej, N=422; - TER-UBL - pacjenci leczeni teryflunomidem w ramach fazy randomizowanej badań ULTIMATE, którzy w fazie przedłużonej zostali przestawieni na ublituksymab, N=429.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> - wszyscy pacjenci otrzymywali: ublituksymab dożylnie.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 3 lata od momentu zakończenia udziału w badaniach ULTIMATE.</p>		<p>jako wzrost o <math>\geq 1,0</math> punktu od wyjściowego wyniku EDSS, jeśli wyjściowy wynik wynosił <math>\leq 5,5</math> lub wzrost o <math>\geq 0,5</math> punktu, jeśli wyjściowy wynik wynosił <math>&gt; 5,5</math>, utrzymujący się przez co najmniej 24 tygodnie;</p> <p>- 24-tygodniową CDI zdefiniowano jako zmniejszenie wyjściowego wyniku EDSS o <math>\geq 1,0</math> punktu lub <math>\geq 0,5</math> punktu, jeśli wyjściowy wynik EDSS wynosił <math>&gt; 5,5</math>, utrzymujący się przez co najmniej 24 tygodnie;</p> <p>- profil bezpieczeństwa, ocena poziomu immunoglobulin.</p>	

Ograniczenia badania: brak charakterystyki wyjściowej pacjentów, którzy kontynuowali leczenia w fazie przedłużonej.

#### Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej

W trakcie pierwszego roku trwania badania OLE u pacjentów, którzy zostali przestawieni ze stosowania teryflunomidu na ublituksymab, zaobserwowano istotną statystycznie redukcję rocznego wskaźnika rzutów (ARR) o -58,4% [0,182 w porównaniu z 0,076], przy współczynniku ryzyka [95% CI]: 0,416 [0,289, 0,599],  $p < 0,0001$ .

Pacjenci, którzy kontynuowali terapię ublituksymabem, wykazywali niski i malejący ARR przez cały okres obserwacji [ARR: 0,053, 0,032 i 0,020 odpowiednio dla lat 3, 4 i 5 – licząc od momentu rozpoczęcia terapii ublituksymabem w ramach badania ULTIMATE]. U pacjentów, którzy zostali przestawieni ze stosowania teryflunomidu na ublituksymab, zaobserwowano również zmniejszający się ARR przy nieznacznie wyższych wskaźnikach w porównaniu z grupą stosującą ublituksymab przez cały czas [ARR: 0,076, 0,048 i 0,045 odpowiednio dla lat 3, 4 i 5].

W 5. roku ciągłego leczenia ublituksymabem wskaźnik rzutów choroby oszacowano na poziomie 1 rzutu na 50 lat.

W ciągu ponad 5 lat leczenia ublituksymabem, 24-tygodniowa potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP) pozostała bardzo niska, a ryzyko CDP zostało istotnie statystycznie zmniejszone o 38,8% u pacjentów otrzymujących ciągłą terapię ublituksymabem w porównaniu z tymi, którzy zmienili terapię z teryflunomidu na ublituksymab po 2 latach: współczynnik ryzyka [95% CI]: 0,612 (0,414, 0,904);  $p=0,0126$ .

Pod koniec 1. roku prowadzenia badania OLE (tj. w 3. roku od randomizacji w ramach badań ULTIMATE) odsetek pacjentów z 24-tygodniową potwierdzoną progresją niepełnosprawności CDP wynosił 4,8% i był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z 9,7% odpowiednio dla grupy UBL-UBL i TER-UBL;  $p=0,0038$ . Pod koniec 4. i 5. roku od randomizacji odpowiednio dla grupy UBL-UBL i TER-UBL 24-tygodniową potwierdzoną progresją niepełnosprawności CDP obserwowano odpowiednio u 7,4% w porównaniu do 11,9% ( $p=0,0239$ ) i 8,0% w porównaniu do 14,3% ( $p=0,0032$ ) pacjentów.

W ciągu 5 lat leczenia ublituksymabem prawdopodobieństwo osiągnięcia 24-tygodniowej potwierdzonej poprawy niepełnosprawności (CDI) było istotnie statystycznie, o 47,2% wyższe u pacjentów otrzymujących ciągłą terapię ublituksymabem w porównaniu z tymi, którzy zmienili terapię z teryflunomidu na ublituksymab po 2 latach: współczynnik ryzyka [95% CI]: 1,472 [1,048; 2,067]  $p=0,0249$ .

Pod koniec 1. roku okresu badania OLE (tj. w 3. roku od randomizacji w ramach badań ULTIMATE) odsetek pacjentów z 24-tygodniową potwierdzoną poprawą niepełnosprawności CDI był istotnie statystycznie wyższy dla grupy UBL-UBL w porównaniu z TER-UBL i wynosił odpowiednio 13,1% w porównaniu z 8,3%;  $p=0,0142$ . Pod koniec 4. i 5. roku od randomizacji odpowiednio dla grupy UBL-UBL i TER-UBL 24-tygodniową potwierdzoną poprawą niepełnosprawności CDI obserwowano u 15,0% w porównaniu z 10,3% ( $p=0,0290$ ) i 17,0% w porównaniu z 12,2% ( $p=0,0382$ ) pacjentów.

**Skuteczność kliniczna ublituksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym z długoterminowej fazy przedłużonej (Cree i wsp. 2024).**

Punkt końcowy	Grupa UBL-UBL, N=422	Grupa TER-ULB, N=429
<b>Roczny wskaźnik rzutów (ARR)</b>		
<b>ARR [95% CI] w pierwszym roku OLE</b>	0,053	Redukcja ARR o -58,4% [0,182 w porównaniu z 0,076]  Współczynnik ryzyka [95% CI]: 0,416 [0,289, 0,599], $p<0,0001$
<b>ARR [95% CI] w drugim roku OLE</b>	0,032	0,048
<b>ARR [95% CI] w trzecim roku OLE</b>	0,020	0,045
<b>Potwierdzona 24-tygodniowa progresja niepełnosprawności (CDP)</b>		
	4,8%	9,7%

Punkt końcowy	Grupa UBL-UBL, N=422	Grupa TER-UBL, N=429
<b>CDP w pierwszym roku OLE, %</b>	Wartość p dla porównania między grupami: 0,0038	
<b>CDP w drugim roku OLE, %</b>	7,4%	11,9%
	Wartość p dla porównania między grupami: 0,0239	
<b>CDP w trzecim roku OLE, %</b>	8,0%	14,3%
	Wartość p dla porównania między grupami: 0,0032	
<b>Potwierdzona 24-tygodniowa poprawa niepełnosprawności (CDI)</b>		
<b>CDI w pierwszym roku OLE, %</b>	13,1%	8,3%
	Wartość p dla porównania między grupami: 0,0143	
<b>CDI w drugim roku OLE, %</b>	15,0%	10,3%
	Wartość p dla porównania między grupami: 0,0290	
<b>CDI w trzecim roku OLE, %</b>	17,0%	12,2%
	Wartość p dla porównania między grupami: 0,0382	

OLE – otwarta faza przedłużona; UBL-UBL – pacjenci leczeni ublituksymabem w fazie randomizowanej badań ULTIMATE i w badaniu OLE; TER-UBL – pacjenci leczeni teryflunomidem w fazie randomizowanej badań ULTIMATE, przestawieni na stosowanie ublituksymabu w badaniu OLE.

#### Ocena profilu bezpieczeństwa

Częstość wszystkich zdarzeń niepożądanych obliczono przy użyciu skorygowanego o ekspozycję wskaźnika częstości występowania (EAIR) na 100 pacjento-lat (PY) z 95% CI.

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) w całej populacji leczonej ublituksymabem w połączonym okresie zaślepionej fazy randomizowanej z badań ULTIMATE+ OLE występowały z częstością 205,08 [200,46; 209,81], co było wartością niższą od częstości obserwowanej w kohorcie leczonej ublituksymabem w fazie randomizowanej (374,84 [363,79; 386,22]).

Skorygowany o ekspozycję wskaźnik częstości występowania (EAIR) na 100 pacjento-lat [95% CI] dla ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w połączonej kohorcie leczonej ublituksymabem wynosił 5,88 [5,14; 6,73], co było zgodne z częstością obserwowaną w fazie randomizowanej (5,59 [4,37; 7,14]). Całkowity wskaźnik infekcji (dowolnego stopnia nasilenia) był niższy w połączonej kohorcie leczonej ublituksymabem (48,61 [46,39; 50,94]) w porównaniu z fazą randomizowaną (80,92 [75,88; 86,30]). Wskaźniki ciężkich infekcji pozostały spójne między połączonymi kohortami leczonymi ublituksymabem (2,58 [2,11; 3,16]) jak i wynikami otrzymanymi w fazie randomizowanej (2,10 [1,40; 3,13]).

Częstości reakcji związanych z infuzją (IRR) były niższe w połączonej kohorcie leczonej ublituksymabem (26,69 [25,06; 28,43]) w porównaniu z fazą randomizowaną (54,12 [50,02; 58,55]).

Współczynnik zapadalności dla wszystkich nowotworów złośliwych wynosił 0,17 [0,07; 0,37] w połączonej kohorcie leczonej ublituksymabem, podobnie jak w fazie randomizowanej (0,17 [0,04; 0,70]).

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) prowadzących do przerwania leczenia w całej populacji leczonej ublituksymabem w połączonym okresie randomizowanym +OLE wynosiło 1,69 [1,32; 2,18], podobnie jak w fazie randomizowanej (1,66 [1,06; 2,60]).

Nie zidentyfikowano żadnych przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii w całej populacji leczonej ublituksymabem łącznie w badaniach ULTIMATE i OLE, w momencie analizy danych 1 stycznia 2024 roku.

Ogólny profil bezpieczeństwa ublituksymabu pozostał stabilny w czasie jego długoterminowego stosowania do 5 lat.

**Profil bezpieczeństwa ublituksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym z długoterminowej fazy przedłużonej (Cree i wsp. 2024).**

Punkt końcowy	Faza randomizowana [liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat, 95% CI]	Faza randomizowana+ OLE [liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat, 95% CI]
<b>TEAE</b>	374,84 [363,79; 386,22]	205,08 [200,46; 209,81]
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	5,59 [4,37; 7,14]	5,88 [5,14; 6,73]
<b>Dowolne infekcje</b>	80,92 [75,88; 86,30]	48,61 [46,39; 50,94]
<b>Ciężkie infekcje</b>	2,10 [1,40; 3,13]	2,58 [2,11; 3,16]
<b>Reakcje związane z infuzją</b>	54,12 [50,02; 58,55]	26,69 [25,06; 28,43]
<b>Nowotwory złośliwe</b>	0,17 [0,04; 0,70]	0,17 [0,07; 0,37]
<b>TEAE prowadzące do przerwania leczenia</b>	1,66 [1,06; 2,60]	1,69 [1,32; 2,18]

TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Poziomy immunoglobulin pozostały stabilne podczas stosowania ublituksymabu w OLE, a średnie poziomy IgM i IgG pozostały powyżej dolnej granicy normy (LLN).

W kohorcie poddanej ciągłej ekspozycji na ublituksymab, która otrzymywała ten lek przez co najmniej 5 lat:

- średnie (SE) poziomy IgM wynosiły 0,69 (0,04) g/l. Poziomy IgM pozostawały stabilne i przekraczały LLN (0,4 g/l);
- średnie (SE) poziomy IgG wynosiły 8,06 (0,13) g/l. Poziomy IgG były stabilne i pozostawały powyżej LLN (5,65 g/l).

Nie stwierdzono związku między spadkiem poziomu immunoglobulin a infekcjami.

#### **Podsumowując:**

- **wczesne rozpoczęcie terapii ublituksymabem i kontynuowanie leczenia przez okres 5 lat zapewniło pacjentom z rzutową postacią stwardnienia rozsianego trwałe korzyści kliniczne. ARR w 5. roku ciągłego leczenia ublituksymabem wynosił 0,02, co odpowiada jednemu rzutowi występującemu w ciągu 50 pacjento-lat;**
- **pacjenci leczeni stale ublituksymabem wykazywali niższy wskaźnik postępu niepełnosprawności w porównaniu z tymi, którzy byli początkowo leczeni teryflunomidem, co pokazuje korzyści z wczesnego wdrożenia wysoce skutecznych terapii modyfikujących przebieg choroby;**
- **w analizie zdarzeń niepożądanych skorygowanej o ekspozycję, ogólny profil bezpieczeństwa ublituksymabu pozostał stabilny w czasie 5 lat ciągłego leczenia, a w otwartej fazie przedłużonej nie odnotowano nowych niepokojących sygnałów związanych z bezpieczeństwem względem randomizowanych badań ULTIMATE;**
- **poziomy immunoglobulin pozostały stabilne przy długoterminowym leczeniu, a średnie poziomy IgM i IgG pozostały powyżej dolnej granicy normy. Nie stwierdzono związku między obniżonymi poziomami immunoglobulin a ryzykiem ciężkich infekcji.**

#### **b) Pozytywna rekomendacja NICE oraz opracowanie Martin i wsp. 2024**

W grudniu 2024 roku brytyjska agencja NICE wydała pozytywną rekomendację dla ublituksymabu, który jest zalecany jako opcja leczenia nawracających postaci stwardnienia rozsianego, zdefiniowanych jako aktywne, na podstawie cech klinicznych lub obrazowych u dorosłych, tylko jeśli:

- stwardnienie rozsiane ma charakter rzutowo-remisyjny i
- firma zapewnia dostępność do produktu leczniczego, zgodnie z ustaleniami handlowymi.

Rekomendację oparto o wyniki badań ULTIMATE I i II, a agencja zaznaczyła, że pomimo dostępności innych leków modyfikujących przebieg choroby do leczenia rzutowego stwardnienia rozsianego, wielu pacjentów nadal doświadcza aktywności choroby. Badania ULTIMATE I i II wykazują, że ublituksymab to skuteczna farmakoterapia, której efektem jest istotnie statystycznie niższy wskaźnik ARR w porównaniu z doustnym teryflunomidem. Wyniki w zakresie ARR dla ublituksymabu są szczególnie godne uwagi, biorąc pod uwagę, że ARR wynosił <0,10 w ciągu 96 tygodni terapii (0,08 w badaniu ULTIMATE I i 0,09 w badaniu ULTIMATE II) co przekłada się na wskaźnik rzutu mniejszy niż jeden rzut na dekadę. Porównywalnych wyników nie osiągnięto w przypadku żadnego z obecnie dostępnych leków modyfikujących przebieg choroby. Dodatkowe wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że nie ma statystycznie istotnej różnicy między ublituksymabem a żadnym z komparatorów zdefiniowanych przez NICE (okrelizumab i ofatumumab) w odniesieniu do potwierdzonej 12 i 24 tygodniowej progresji niepełnosprawności lub ryzyka przerwania leczenia.

Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1025/chapter/1-Recommendations>

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta1025/evidence/committee-papers-pdf-13616646877>

**W opracowaniu Martin i wsp. 2024** (Martin SJ, Guenette M, Oh J. Evaluating the Therapeutic Potential of Ublituximab in the Treatment of MS: Design, Development and Place in Therapy; Drug Design, Development and Therapy 2024;18 3025–3042) wskazano, że limfocyty B mają kluczowe znaczenie w patogenezie stwardnienia rozsianego. Wykazano, że deplecja limfocytów B stanowi skuteczną strategię leczenia, zapewniając głęboką supresję zarówno klinicznych, jak i radiologicznych objawów ogniskowej choroby zapalnej. Ublituksymab jest najnowszym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 zarejestrowanym do stosowania u chorych z rzutowym stwardnieniem rozsianym. Dane z badań klinicznych i z codziennej praktyki dotyczące stosowania przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 w stwardnieniu rozsianym sugerują, że działania tych leków noszą znamiona efektu klasy. Niemniej jednak pewne różnice między nimi dotyczące właściwości strukturalnych i funkcjonalnych mogą być istotne klinicznie (różnice te opisano między innymi w APD w rozdz. 3 oraz w Dyskusji w AKL). Dłużej trwające badania pomogą ustalić, czy istnieją jakieś zasadnicze różnice w skuteczności i bezpieczeństwie poszczególnych leków anty-CD20. Krótszy czas trwania infuzji ublituksymabu jest cechą bardzo korzystną z praktycznego punktu widzenia i atrakcyjną zarówno dla pacjenta, jak i dla systemu opieki zdrowotnej. Poza tym, biorąc pod uwagę szybkość deplecji limfocytów B podczas leczenia ublituksymabem możliwe jest, że początek działania tego leku ujawni się szybciej niż innych przeciwciał monoklonalnych anty-CD20, co może być korzystne w przypadku pacjentów z szybko postępującym, ciężkim stwardnieniem rozsianym.

Wyniki badań klinicznych ULTIMATE wskazują, że ublituksymab jest wysoce skutecznym lekiem modyfikującym przebieg choroby (DMT), wskazanym do stosowania u osób z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego. **Należy zaznaczyć, że coraz więcej dowodów wskazuje na to, że wczesne włączenie wysoce skutecznych DMT jest w stanie poprawić rokowanie kliniczne.** W rezultacie wysoce skuteczne DMT są stosowane na coraz wcześniejszych etapach choroby jako leczenie pierwszej linii jak również w łagodniejszych przypadkach SM.

### **c) Refundacja ublituksymabu w Hiszpanii**

Zgodnie z informacją uzyskaną od Zamawiającego, od lipca 2024 roku ublituksymab jest dostępny na rynku hiszpańskim i uzyskał finansowanie ze środków publicznych. Produkt leczniczy Briumvi uzyskał także refundację w Niemczech.