



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją  
Leku Briumvi (ublituksymab)  
w ramach programu lekowego B.29  
„Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane  
(ICD-10: G35)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.78.2024

Data ukończenia: 6 marca 2025 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2024.0.930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2024.0.930 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.)

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art . 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2024.0.930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2024.0.930 z późn. zm.).

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

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

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.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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

<b>AAN</b>	American Academy of Neurology
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHSCT</b>	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (autologous hematopoietic stem cell transplantation)
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>ARR</b>	Roczny wskaźnik rzutów choroby (Annualized Relapse Rate)
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>CDI</b>	Potwierdzona poprawa niepełnosprawności (confirmed disability improvement)
<b>CDP</b>	Potwierdzona progresja niepełnosprawności (confirmed disability progression)
<b>CEA</b>	Analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (confidence interval)
<b>CIS</b>	Klinicznie izolowany zespół (clinically isolated syndrome)
<b>CRD</b>	Centre for Reviews and Dissemination
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>DGN</b>	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
<b>DIS</b>	Radiologiczne kryteria wieloogniskowości (dissemination in space)
<b>DIT</b>	Radiologiczne kryteria wieloczasowości (dissemination in time)
<b>DMF</b>	Fumaran dimetylu (dimethyl fumarate)
<b>DMT</b>	Terapie modyfikujące przebieg choroby (disease modifying therapies)
<b>EAN</b>	European Academy of Neurology
<b>ECTRIN</b>	European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis
<b>EDSS</b>	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (Expanded Disability Status Scale)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GA</b>	Octan glatirameru (glatiramer acetate)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HC</b>	Health Canada
<b>HDA</b>	Choroba o wysokiej aktywności (high disease activity)
<b>HR</b>	Iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	Zależna od zdrowia jakość życia (health related quality of life)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>i.m.</b>	Podanie domięśniowe (intramuscularis)
<b>i.v.</b>	Podanie dożylnie (intravenous)
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IFN-beta</b>	Interferon beta
<b>INAHTA</b>	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
<b>INMB</b>	Współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (incremental net monetary benefit)
<b>IRR</b>	Reakcje związane z infuzją (infusion-related reaction)
<b>IRR</b>	Reakcje związane z infuzją (infusion related reaction)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LCI</b>	Dolna granica przedziału ufności (Lower Confidence Interval)
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
<b>LY</b>	Lata życia (life years)
<b>MENACTRIMS</b>	Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis
<b>MS</b>	Stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis)

<b>MSFC</b>	Multiple Sclerosis Functional Composite
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NEDA</b>	No evidence of disease activity
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	National Health System
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	Iloraz szans (odds ratio)
<b>p.o.</b>	Podanie doustne (per os)
<b>PASAT</b>	Paced Auditory Serial Addition Test
<b>PK</b>	Punkt końcowy
<b>PML</b>	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (progressive multifocal leukoencephalopathy)
<b>PSUR</b>	Okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RACGP</b>	Royal Australian College of General Practitioners
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>READ</b>	Postać choroby agresywna, szybko postępująca (rapidly evolving aggressive disease)
<b>RMS</b>	Rzutowa postać stwardnienia rozsianego (relapsing multiple sclerosis)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	Ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RRMS</b>	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (relapsing-remitting multiple sclerosis)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>s.c.</b>	Podanie podskórne (subcutaneous)
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (Standard deviation)
<b>SDMT</b>	Symbol Digit Modalities
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SPMS</b>	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (secondary progressive multiple sclerosis)
<b>TEAE</b>	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment emergent adverse events)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TERI</b>	Teryflunomid
<b>UCI</b>	Górna granica przedziału ufności (Upper Confidence Interval)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
<b>UTX</b>	Ublituksymab
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnic (weighted mean difference)
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	23
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	49
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	57
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	57
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	57

4.3.	Komentarz Agencji .....	62
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>64</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	64
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	64
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	65
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	67
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	67
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	70
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	73
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	73
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	74
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	74
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	74
5.4.	Komentarz Agencji .....	74
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>76</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	76
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	76
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	76
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	78
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	79
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	80
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	80
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	81
6.4.	Komentarz Agencji .....	81
<b>7.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>83</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>84</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>85</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>93</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>94</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>96</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.12.2024 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3639.2024.14.JWI

Przedmiot wniosku (art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Briumvi, Ublituximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg/6 ml, 1 fiolka, kod GTIN: 08436027472384
- Wnioskowane wskazanie:  
Program lekowy B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (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?

TAK     NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí – Barcelona

Hiszpania

Wnioskodawca

Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.

ul. Poleczki 35

02-822 Warszawa





### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Briumvi, ublituksymab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg/6 ml, 1 fiołka, kod GTIN: 08436027472384
<b>Kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AG14
<b>Substancja czynna</b>	Ublituksymab
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Ublituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym selektywnie przeciwko komórkom z ekspresją antygenu CD20. CD20 jest powierzchniowym antygenem znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci, który nie podlega ekspresji na limfoidalnych komórkach macierzystych ani komórkach plazmatycznych. Wiązanie ublituksymabu do CD20 indukuje lizę limfocytów B CD20+, głównie poprzez cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) i w mniejszym stopniu poprzez cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. complement-dependent cytotoxicity, CDC). Ze względu na swoisty wzór glikozylacji regionu Fc ublituksymab wykazuje zwiększone powinowactwo do FcγRIIIa (CD16) i zależną od przeciwciał cytolizę komórkową wobec limfocytów B.
<b>Wskazanie z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>W programie finansuje się leczenie stwardnienia rozsianego substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) postać rzutowo - remisyjna (RRMS) w I linii leczenia: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, ozanimod, ponestimod, ofatumumab, okrelizumab, kładrybina, ublituksymab;</li> <li>2) postać rzutowo - remisyjna (RRMS) w II linii leczenia: okrelizumab, fingolimod, natalizumab i.v., natalizumab s.c., alemtuzumab, kładrybina;</li> <li>3) szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby (RES RRMS): fingolimod, natalizumab i.v., natalizumab s.c., alemtuzumab, kładrybina;</li> <li>4) postać pierwotnie postępująca (PPMS): okrelizumab;</li> <li>5) postać wtórnie postępująca (SPMS): interferon beta-1b, siponimod.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji*</p> <p>Do leczenia interferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, peginterferonem beta-1a, teryflunomidem, ozanimodem, ponestimodem, ofatumumabem, ublituksymabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,4,9,10 albo pacjenci spełniający kryterium 11.</p> <p>Do leczenia okrelizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,4,9,10 albo 1,5,9,10 albo 1,7,9,10 albo pacjenci spełniający kryterium 11.</p> <p>Do leczenia kładrybiną kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,3,4,9,10 albo 1,5,9,10 albo 1,6,9,10 albo pacjenci spełniający kryterium 11.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. rozpoznanie stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</li> <li>2. w przypadku rozpoznania postaci rzutowo - remisyjnej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</li> <li>4. stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie;</li> <li>5. pacjenci, u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponestimodem lub ofatumumabem lub ublituksymabem lub okrelizumabem w ramach I linii leczenia lub kładrybiną w ramach I linii leczenia definiowaną jako wystąpienie 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2;</li> <li>6. szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry (pkt. a oraz pkt. b):       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność,</li> <li>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:</li> </ol> </li> </ol>

	<p>- co najmniej jedna nowa zmiana GD (+) lub</p> <p>- co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2;</p> <p>7. rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej stwardnienia tj. spełnienie wszystkich poniższych warunków (pkt a, pkt b oraz pkt c):</p> <p>a) wynik w skali EDSS od 3 do 6,5;</p> <p>b) czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozсіяnego:</p> <p>- mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji <math>\leq 5,0</math> lub</p> <p>- mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji <math>&gt;5,0</math>,</p> <p>c) potwierdzona aktywność zapalna w MRI (w stosunku do poprzedniego wykonanego badania MRI.):</p> <p>- przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd lub</p> <p>- przynajmniej 1 nowe lub powiększające ognisko T2;</p> <p>9. wiek pacjenta:</p> <p>a. brak ograniczenia wiekowego w przypadku terapii interferonem beta lub octanem glatirameru,</p> <p>b. od 10 roku życia dla terapii teryflunomidem lub fingolimodem,</p> <p>c. wiek powyżej 12 roku życia w przypadku terapii fumaranem dimetylu, peginterferonem beta-1a, natalizumabem i.v.,</p> <p>d. <u>wiek od 18 roku życia w przypadku terapii alemtuzumabem, okrelizumabem, ozanimodem, ofatumumabem, ponesimodem, kladrybiną, siponimodem, natalizumabem s.c., ublituksymabem;</u></p> <p>e. pacjentów poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów lub neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM oraz pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;</p> <p>10. brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych:</p> <p>- stosowanie antykoncepcji, leczenie w okresie ciąży i karmienia piersią zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Stosowanie leczenia w ciąży jest możliwe po przekazaniu pacjentce pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku;</p> <p>11. do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii:</p> <p>a. pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia,</p> <p>b. pacjentów uprzednio leczonych danym lekiem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu,</p> <p>c. pacjentów uprzednio leczonych przez okres min. 12 miesięcy lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji (nie jest wymagane wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie ostatnich 12 miesięcy) oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, którzy mają dostęp do odpowiedniego wsparcia medycznego do leczenia ciężkich reakcji, takich jak poważne reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reaction, IRR).</p> <p><u>Premedykacja w celu zmniejszenia reakcji związanych z infuzją</u></p> <p>Przed każdą infuzją konieczne jest podanie (doustne, dożylnie, domięśniowe lub podskórne) następujących dwóch rodzajów leków do premedykacji, aby zmniejszyć częstość i nasilenie IRR (dodatkowe działania w celu zmniejszenia IRR):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg metyloprednizolonu lub 10-20 mg deksametazonu (lub odpowiednika) około 30-60 minut przed każdą infuzją;</li> <li>• difenhydraminy około 30-60 minut przed każdą infuzją.</li> </ul> <p>Dodatkowo można rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem).</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Pierwsza i druga dawka</i></p> <p>Pierwsza dawka jest podawana jako 150 mg infuzja dożylna ublituksymabu (pierwsza infuzja), po której następuje infuzja dożylna 450 mg ublituksymabu (druga infuzja) 2 tygodnie później.</p> <p><i>Kolejne dawki</i></p>

	Kolejne dawki są podawane jako pojedyncze infuzje dożylnie 450 mg ublituksymabu co 24 tygodnie. Pierwszą z kolejnych dawek 450 mg ublituksymabu należy podać 24 tygodnie po pierwszej infuzji. Należy zachować minimalny odstęp 5 miesięcy pomiędzy dawkami ublituksymabu.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych;</li> <li>2. spełnienie kryteriów braku skuteczności leczenia zawartych w pkt 4 lub wyczerpanie dostępnych opcji terapeutycznych w ramach programu lekowego</li> <li>3. w przypadku postaci rzutowo - remisyjnej: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. przejście w postać wtórnie postępującą przy czym możliwa jest kontynuacja leczenia w programie pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia siponimodem lub interferonem beta 1b w ramach SPMS;</li> <li>b. stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 7,0 (w trakcie remisji);</li> </ol> </li> <li>4. w przypadku podejrzenia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi określonego produktu leczniczego opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</li> </ol>

\*Przedstawiono kryteria kwalifikacji tylko dla terapii stosowanych w ramach I linii leczenia;

Refundowane leki o zbliżonym do ublituksymabu mechanizmie działania (przeciwciała anty-CD20) ofatumumabu i okrelizumabu, różnią się sposobem oraz czasem podania:

- ublituksymab (lek Briumvi) – podanie dożylnie, pierwszy wlew 4h, kolejne 1h;
- ofatumumabu (lek Kesimpta) – wstrzyknięcie podskórne;
- okrelizumab (lek Ocrevus) – podanie dożylnie, pierwsze 2 wlewy 2,5h, kolejne 3,5h.

Źródło: ChPL Briumvi, ChPL Kesimpta, ChPL Ocrevus, Wnioskowany PL: B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 maja 2023 r., EMA.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Briumvi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing multiple sclerosis, RMS) z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Briumvi

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Brak wcześniejszej oceny agencji dla wnioskowanej technologii medycznej.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego

<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Zgodnie z art. 14 ust 1 ustawy o refundacji produkt leczniczy Briumvi będzie finansowany w ramach programu lekowego z poziomem odpłatności: bezpłatnie.

Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Briumvi jest węższe w porównaniu do wskazania zarejestrowanego. Wnioskowane wskazanie ze względu na ograniczenie do 1. linii leczenia postaci RRMS choroby, jak również do stanu neurologicznego w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie jest wskazaniem węższym względem obowiązującego ChPL, jak i badań rejestracyjnych ULTIMATE I i ULTIMATE II (dopuszczających pacjentów leczonych, jak i nie leczonych z RRMS lub SPMS oraz z EDSS od 0 do 5,5 włącznie).

#### Grupa limitowa

Produkt leczniczy Briumvi zgodnie z wnioskiem refundacyjnym ma być finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Obecnie w ramach programu lekowego B.29 refundowane są dwa przeciwciała monoklonalne anti-CD20 o mechanizmie działania zbliżonym do ublituksymabu: ofatumumab (grupa limitowa 1257.0) i okrelizumab (grupa limitowa 1201.0). Biorąc pod uwagę zapisy art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 roku tj. do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, analitycy uważają, że istnieją przesłanki ustawowe na włączenie ublituksymabu do istniejących grup limitowych dla przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 (grupa limitowa 1257.0 i 1201.0).

#### Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Zdaniem analityków Agencji zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wdrożenia.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

ICD-10 G35 –Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis, MS, łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wieloogniskowym i rozsianym 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 postępem choroby, podczas którego następują nieodwracalne ich uszkodzenia. Choroba rozpoczyna się głównie u młodych dorosłych pojawieniem się klinicznie izolowanego zespołu (ang. clinically isolated syndrome, CIS), objawów neurologicznych o podłożu demielinizacyjnym. Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób. Rzut choroby oznacza pojawienie się nowych lub wyraźne pogłębienie dotychczasowych obiektywnych objawów neurologicznych, które utrzymują się co najmniej 24 godziny, bez współistniejącej gorączki czy infekcji. Epizody napadowe trwające kilka sekund lub minut (np. nerwoból nerwu trójdzielnego), które powtarzają się w okresie

przekraczającym 24 godziny, mogą być uważane za rzut. Podstawą rozpoznania rzutu jest ocena kliniczna. Pseudorzut to pogorszenie stanu neurologicznego związane z gorączką, infekcją, stresem lub innymi czynnikami. Nie wymaga leczenia kortykosteroidami.

Klinicznie izolowany zespół (CIS) sugerujący SM jest terminem używanym do określenia pierwszego w życiu epizodu obiektywnych objawów neurologicznych utrzymujących się przez ponad 24 godziny, bez towarzyszącej infekcji czy gorączki; CIS może być jedno- bądź wieloogniskowy. Typowy klinicznie CIS to jednostronne pozagąłkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zespół pniowy/mózdkowy, 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 (MRI, magnetic resonance imaging). 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 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 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:

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

Źródło: Kasprzycka 2019, Dobson 2018, PTN 2016

### Klasyfikacja

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne stwardnienia rozsianego:

- rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) – najczęściej występująca postać MS (ok. 85% populacji chorych). Charakteryzuje się następującymi po sobie rzutami i remisjami oraz stabilnym stanem neurologicznym w okresie remisji. Rzuty mogą występować średnio 0,4-1,2/rok, w początkowej fazie choroby mogą ustępować całkowicie, wraz z jej postępem nasilają się. W RRMS dominuje tzw. „zmiana patologiczna klasyczna czynna” (ang. classical active lesion) z głębokim zapaleniem limfocytarnym;
- wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. secondary-progressive multiple sclerosis, SPMS) – najczęściej rozwija się u pacjentów ze stwierdzonym RRMS. Początkowy przebieg SPMS jest zbliżony do RRMS (rzuty i remisje), a następnie dochodzi do stopniowego pogarszania się stanu klinicznego, z coraz mniej widocznymi rzutami i okresami remisji. SPMS rozwija się u ok. 90% chorych na RRMS w czasie kilku lat od rozpoznania choroby;
- pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. primary progressive multiple sclerosis, PPMS) – charakteryzujące się stałym narastaniem objawów neurologicznych z pojedynczymi okresami stabilności lub remisji. Występuje u 15-20% chorych, najczęściej u osób, które zachorowały w wieku późniejszym;
- postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (ang. progressive-relapsing multiple sclerosis, PRMS) – stała progresja choroby z ostrymi rzutami, między którymi widoczny jest stały postęp choroby. Występuje u 6-10% chorych. MS można również podzielić ze względu na ciężkość objawów:
- łagodne stwardnienie rozsiane – ok. 15-letni okres braku zaburzeń w układzie nerwowym (10-15% populacji, zwykle młode kobiety);
- złośliwe stwardnienie rozsiane – gwałtowny przebieg, w krótkim czasie prowadzący do znacznej niepełnosprawności lub śmierci. Występuje bardzo rzadko, może przyjmować 3 typy: stwardnienie Marburga, koncentryczne Baló lub rozlane Schidlera.

Źródło: Kamińska 2017

### 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.4231.20.2021, 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 ( $\geq 5$ ) odnosi się do chorych o dużych deficytach funkcjonalnych, wymagających pomocy podczas codziennych czynności.

Źródło: Raport AWA OT.4231.20.2021

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

**Tabela 5. Liczba pacjentów oraz kwoty refundacji związane z rozliczeniem substancji czynnych stosowanych w ramach programu lekowego B.29 Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane 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** (<https://statystyki.nfz.gov.pl/>)

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024**
Cały B.29								
Kwota refundacji [mln zł]	250,644	281,578	307,250	312,978	334,091	384,516	621,152	420,464
Liczba pacjentów	11 195	12 795	14 263	15 109	16 328	19 109	23 289	26 068
ocrelizumab* w ramach PL B.29								
Kwota refundacji [mln zł]	-	-	-	-	-	13,407	102,645	86,721
Liczba pacjentów	-	-	-	-	-	466	2001	2675
ofatumumab w ramach PL B.29								
Kwota refundacji [mln zł]	-	-	-	-	-	1,235	68,791	73,520
Liczba pacjentów	-	-	-	-	-	159	3 237	4 825
Cały B.46								
Kwota refundacji [mln zł]	71,079	75,6	84,567	95,99	130,577	135,207	-	-
Liczba pacjentów	1 107	1 236	1 445	1 883	2 414	2 867	-	-
ocrelizumab* w ramach PL B.46								
Kwota refundacji [mln zł]	-	-	0,698	15, 944	38,226	54,497	-	-
Liczba pacjentów	-	-	35	404	789	1216	-	-

\*Ocrevus i.v. wszedł na wykaz leków refundowanych 11.2019 r.;

\*\*rok 2024 na podstawie opinii do projektu opisu programu lekowego B.29 Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane - Briumvi z dnia 08.11.2024 r.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) - <https://www.neuroedu.pl/>
- Medycyna Praktyczna - <https://www.mp.pl/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - <https://www.nice.org.uk/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) - <https://www.sign.ac.uk/>
- American Academy of Neurology (AAN) - <https://www.aan.com/>
- European Academy of Neurology (EAN) - <https://www.ean.org/>
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) - <https://ectrims.eu/>
- Guidelines International Network (GIN) - <https://g-i-n.net/>
- Association of British Neurologists (ABN) - <https://www.theabn.org/>
- PubMed – [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov) (zastosowano słowa kluczowe dotyczące wnioskowanej populacji i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus).

- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- National Health System (NHS) - <https://www.nhs.uk/>
- Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (MENACTRIMS) – <https://menactrims.org/>
- European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis/ European Academy of Neurology (ECTRIN/EAN) - <https://ectrims.eu/>
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) - <https://dgn.org/>
- American Academy of Neurology (AAN) - <https://www.aan.com/>
- Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) - <https://www.racgp.org.au/>
- MS Canada - <https://mscanada.ca/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.01.2025 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dokumenty zawierające rekomendacje odnoszące się do ocenianej technologii. W jednym z dokumentów przedstawiono informację w postaci opisowej (MENACTRIMS 2023). W wytycznych DGN (2023) ublituksymab został zaliczony do najwyższej, 3 kategorii skuteczności w leczeniu RRMS. Większość odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej leczenia RRMS opublikowanych jest przed datą dopuszczenia do obrotu ublituksymabu w leczeniu RRMS i tym samym w tych wytycznych brak jest odniesień do możliwości zastosowania ublituksymabu w leczeniu RRMS. Dostępne wytyczne PTN 2023 również nie zawierają odniesień do możliwości zastosowania ublituksymabu w leczeniu RMS, czy RRMS.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis MENACTRIMS (Bliski Wschód i Afryka Północna, 2023)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia stwardnienia rozsianego</u></b>  <i>Ogólne informacje o ublituksymabie</i>  <u>W wytycznej przedstawiono informację w formie opisowej dot. randomizowanego badania III fazy, non-inferiority, z podwójną ślepą próbą (ULTIMATE I i II) porównującego ublituksymab z teriflunomidem u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Ublituksymab podawano we wlewie dożylnym (150 mg w pierwszym dniu, a następnie 450 mg w dniu 15 i tygodniach 24, 48 i 72), wszystkie podawane przez 1 h. Do obu badań włączono ponad tysiąc pacjentów. Okres obserwacji w obu badaniach wynosił mediana 95 tyg.</u>  <u>W porównaniu z teriflunomidem ublituksymab wiązał się ze znacznie mniejszą liczbą nawrotów (współczynnik RR = 0,41 w ULTIMATE I i RR = 0,51 w ULTIMATE II). Skuteczność ublituksymabu była jeszcze bardziej wyraźna w pomiarach MRI. W badaniu ULTIMATE I, średnia liczba nowych zmian w po wzmocnieniu gadolinem wynosiła 0,02 w grupie leczonej ublituksymabem i 0,49 w grupie leczonej teriflunomidem.</u>  <u>Reakcje związane z infuzją były najczęstszym zdarzeniem niepożądanym występującym u prawie połowy pacjentów.</u>  <u>Warto zauważyć, że infuzje trwające ponad 1 godzinę nie prowadziły do znaczącego wzrostu liczby reakcji związanych z podaniem.</u>  <u>Ublituximab został zatwierdzony przez FDA dla dorosłych pacjentów z CIS, RRMS i aktywnym SPMS.</u>  <b><u>W wytycznej przedstawiono rekomendacje dot. leczenia stwardnienia rozsianego.</u></b>  <u>Leczenie RRMS</u>  <i>Pacjenci wcześniej nieleczeni (ang. treatment-naive) z umiarkowanie aktywną chorobą:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Można rozpocząć stosowanie terapii modyfikującej przebieg choroby (ang. disease modifying therapy, DMT) o umiarkowanej skuteczności, takiej jak interferon beta (IFN-beta), octan GA, teriflunomid lub fumaran dimetylu (ang. dimethyl fumarate, DMF). Zastosowanie mają również DMT o wysokiej skuteczności, akceptowalnym bezpieczeństwie takie jak: kładrybina, modulatory S1PR oraz terapie zmniejszające liczbę komórek B (ang. B-cell depleting therapies), które były oceniane w długim okresie obserwacji. U pacjentów seronegatywnych wobec wirusa Johna Cunninghama (JCV) stosuje się natalizumab.</li> </ul> <i>Pacjenci z chorobą o wysokiej aktywności:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie modulatorów S1PR, kładrybiny, terapii zmniejszających liczbę komórek B lub natalizumabu należy rozpocząć po starannej stratyfikacji ryzyka i ocenie chorób współistniejących.</li> </ul> <i>Postać agresywna, szybko postępująca MS:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Natalizumab, terapie zmniejszające liczbę komórek B lub alemtuzumab są zalecane po dokładnej stratyfikacji ryzyka i ocenie chorób współistniejących.</li> </ul> <i>Pacjenci z umiarkowanie aktywną chorobą i suboptymalną odpowiedzią na terapię pierwszego rzutu:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozważyć eskalację leczenia do modulatorów S1PR, natalizumabu, terapii zmniejszających liczbę komórek B lub kładrybiny.</li> </ul> </p>



*Pacjenci z chorobą o wysokiej aktywności (ang. high disease activity, HDA) i nieoptymalną odpowiedzią na DMT:*

- Należy rozważyć eskalację leczenia do natalizumabu, terapii zmniejszających liczbę komórek B, kladrybiny lub alemtuzumabu.

*Pacjenci z postacią choroby agresywną, szybko postępującą (ang. rapidly evolving aggressive disease, READ) i nieoptymalną odpowiedzią na początkową DMT:*

- Należy rozważyć boczną zmianę między alemtuzumabem, terapiami zmniejszającymi liczbę komórek B i natalizumabem lub autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation, AHSCT). Wybór powinien opierać się na stratyfikacji ryzyka, w tym stężeniu przeciwciał anti-JCV w surowicy, wcześniejszym stosowaniu leków immunosupresyjnych i chorobach współistniejących.

*Pacjenci stosujący alemtuzumab, spełniający kryteria odpowiedzi suboptymalnej na leczenie po pierwszych 2 latach leczenia:*

- Trzeci cykl leczenia DMT jest zalecany przed zmianą na inny rodzaj terapii.

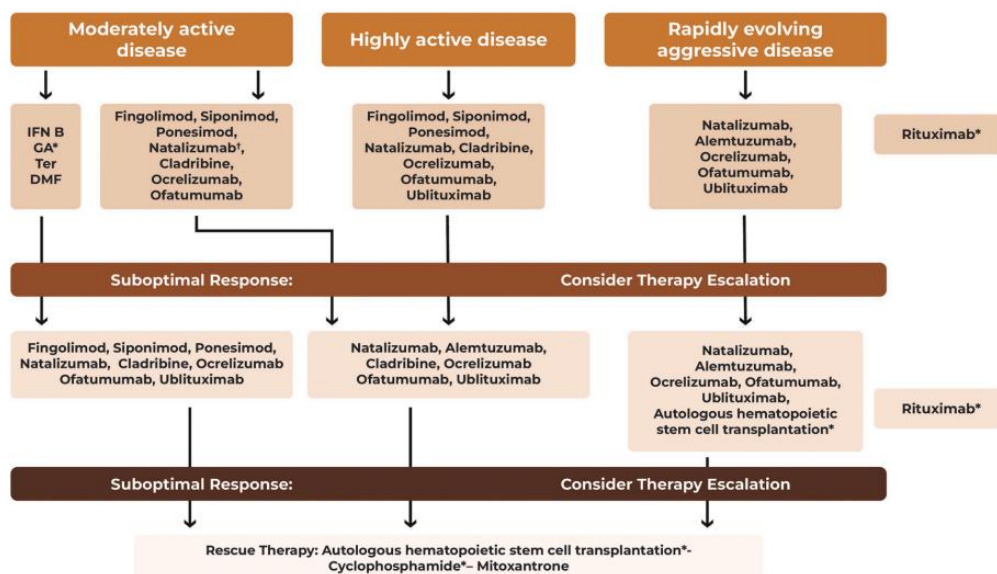
*U pacjentów z potwierdzonym nawrotem choroby leczonych którymkolwiek z leków drugiego rzutu:*

- Przed zastosowaniem terapii trzeciej linii, w tym cyklofosfamidu lub mitoksantronu, należy rozważyć zmianę boczną w oparciu o wspomnianą powyżej strategię stratyfikacji ryzyka lub AHSCT.

Rytuksymab może być stosowany off label dla wszystkich postaci choroby w szczególnych populacjach, takich jak uchodźcy, lub w krajach, w których inne odpowiednie alternatywy są niedostępne lub nieosiągalne.

U pacjentów stosujących kladrybinę, z suboptymalną odpowiedzią na leczenie w 3. i 4. Roku, trzeci cykl terapii kladrybiną może zostać podany lub zmieniony na jedno z przeciwciał monoklonalnych. Po upływie 4. Roku i w przypadku suboptymalnej odpowiedzi zaleca się podanie trzeciego i ewentualnie czwartego cyklu, pamiętając, że dane potwierdzające takie postępowanie z zastosowaniem kladrybiny są nadal ograniczone.

**MENACTRIMS 2023 Algorithm for Treatment of RRMS**



\*Off label use  
†JCV Ab negative

Źródło finansowania: brak.

Konflikt interesów: Autorzy otrzymali honoraria od firmy Biologix oraz od innych firm farmaceutycznych, w tym Novartis, GSK, Bayer, Merck, Sanofi i Roche. W dokumencie przedstawiono poglądy i opinie autorów zaangażowanych w powstanie wytycznych. Przemysł farmaceutyczny nie miał wpływu na dobór ekspertów oraz treść formułowania zaleceń. Prace były sponsorowane i prowadzone pod nadzorem MENACTRIMS.

Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.

**National Health System  
NHS (Wielka Brytania, 2023)**

**Wytyczne dotyczące leczenia MS za pomocą DMT**

Ogólne kryteria rozpoczęcia terapii lekami z grupy DMT

Terapię należy rozpocząć najszybciej jak to możliwe, po spełnieniu następujących kryteriów:

- Trwała niepełnosprawność spowodowana stwardnieniem rozsianym jest mniejsza niż EDSS 7.0 (Pacjenci doświadczający nawrotu mogą przejściowo mieć niepełnosprawność większą niż EDSS 7.0; jeśli powrócą do trwałego EDSS poniżej 7.0, kwalifikują się do DMT);
- Ważne jest, aby na początku leczenia pacjent zrozumiał, że leczenie może zostać przerwane po wystąpieniu następujących okoliczności: terapia okaże się nieskuteczna, wystąpią niedopuszczalne zdarzenia niepożądane, pacjentka zajdzie w ciążę, rozwinie się u pacjenta postępująca forma choroby lub wystąpi utrwalona niepełnosprawność powyżej EDSS 6,5;

- Zespół nadzorujący terapię powinien aktywnie omawiać możliwość zajęcia w ciążę w ramach wyboru DMT. W przypadku, gdy ciąża jest planowana lub pożądana, osobom ze stwardnieniem rozсіяnym należy zaoferować terapię DMT możliwą do stosowania w jej trakcie i która ma porównywalną skuteczność jak DMT stosowane u pacjentek bez ciąży. Celem powinno być umożliwienie ludziom dokonania świadomego wyboru dotyczącego stosowania DMT, biorąc pod uwagę bezpieczeństwo związane z ciążą oraz minimalizując ryzyko nawrotu choroby u matki;
- Tam, gdzie dostępne są opcje generyczne lub biopodobne, leczenie powinno odbywać się przy użyciu najtańszej opcji (biorąc pod uwagę koszty administracyjne, wymaganą dawkę i cenę produktu za dawkę).

#### Ogólne kryteria zakończenia terapii DMT

Terapię aktualnie stosowanym lekiem DMT należy zakończyć w następujących przypadkach:

1. Brak zmniejszenia częstości lub nasilenia nawrotów w porównaniu z fazą przed leczeniem, po odpowiedniej ekspozycji na DMT (która jest różna dla każdego DMT, ale powinna wynosić co najmniej 6 miesięcy);
2. Nieakceptowalne działania niepożądane leku;
3. Wystąpienie spowodowanej przez stwardnienie rozsiane niezdolności do chodzenia (EDSS 7.0), utrzymujące się przez ponad 6 miesięcy;
4. Potwierdzona wtórnie postępująca choroba z obserwowalnym postępowaniem niepełnosprawności przez okres dłuższy niż 12 miesięcy, przy braku aktywności nawrotowej. Wtórnie postępująca choroba jest zwykle diagnozowana tylko u pacjentów z EDSS 6,0 lub wyższym.

Po wystąpieniu kryteriów 1, 2, 4 można zmienić DMT na inny, po wystąpieniu kryterium 3 należy zaprzestać terapii DMT.

Poprzednie kryteria obejmowały ciążę, karmienie piersią oraz okres poczęcia, jednak coraz większa ilość dowodów wskazuje, że DMT mogą być stosowane w tych sytuacjach.

Po zakończeniu terapii DMT należy rozpocząć alternatywne formy leczenia obejmujące np. neurorehabilitację.

Jeśli lek zostanie odstawiony z innego powodu niż powyższe kryteria, może on zostać ponownie włączony w późniejszym terminie, nawet jeśli pacjent nie „przekwalifikował się” z powodu nowych zmian lub nawrotów. Może to dotyczyć na przykład osób, które odstawiają lek podczas ciąży lub uczestniczą w badaniu klinicznym dotyczącym stwardnienia rozsianego.

Schemat leczenia stwardnienia rozsianego za pomocą terapii modyfikujących chorobę. Schemat pierwszej linii leczenia RRMS:

RRMS: 2 relapses in last 2 years	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimethyl fumarate</li> <li>• Diroximel fumarate</li> <li>• Glatiramer acetate</li> <li>• Interferon beta 1a</li> <li>• Interferon beta 1b(Extavia®)</li> <li>• Ocrelizumab *</li> <li>• Ofatumumab *</li> <li>• Ponesimod</li> <li>• Teriflunomide</li> </ul>
RRMS: 1 relapse in last 2 years AND radiological activity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glatiramer acetate</li> <li>• Interferon beta 1a</li> <li>• Ocrelizumab *</li> <li>• Ofatumumab *</li> <li>• Ponesimod</li> </ul>
Rapidly evolving severe MS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alemtuzumab or ocrelizumab [note 2] *</li> <li>• Cladribine [note 2] *</li> <li>• Natalizumab *</li> <li>• Ofatumumab *</li> </ul>

-alemtuzumab, okrelizumab, kladyrybina – 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 (DMT), nawet jeżeli ilość rzutów choroby wyklucza pacjenta z klasyfikacji do leczenia w pierwszej linii.

*Brak informacji na temat poziomu stopnia rekomendacji*

<p><b>Association of British Neurologists, (Wielka Brytania, 2024)</b></p>	<p><b>Wytyczne Brytyjskiego Stowarzyszenia Neurologów dotyczące zastosowania leków DMT w terapii MS</b></p> <p>W dokumencie nie przedstawiono informacji i zaleceń dotyczących bezpośrednio ublituksymabu.</p> <p><u>Zasady rozpoczynania terapii DMT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentom z aktywną chorobą należy jak najwcześniej zaoferować wszystkie DMT, do których się kwalifikują, i zapewnić im do nich dostęp jak najwcześniej;</li> <li>• Terapia o wysokiej skuteczności powinna być rozważana jako pierwsza opcja leczenia u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji;</li> <li>• Kwalifikacja pacjentów do zastosowania leków o wysokiej skuteczności powinna się odbywać w trakcie spotkań zespołu nadzorującego leczenie.</li> </ul> <p><u>Wybór leku DMT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wybór DMT powinien być decyzją zindywidualizowaną i należy wziąć pod uwagę następujące na pacjencie, równoważącą aktywność kliniczną, czynniki prognostyczne, choroby współistniejące, społeczne uwarunkowania zdrowia, bezpieczeństwo, ryzyko i inne ważne względy dla danej osoby, w tym potencjalne plany ciążowe oraz indywidualne postrzeganie ryzyka i korzyści.</li> </ul> <p>Dane z badań i rzeczywiste dane coraz częściej wspierają wczesne stosowanie DMT w celu zmniejszenia długoterminowej niepełnosprawności i ryzyka wtórnej progresji. Obecne główne strategie leczenia to albo podejście eskalacyjne (rozpoczynanie na terapii o umiarkowanej skuteczności w celu zminimalizowania potencjalnego ryzyka i eskalacja do DMT o wyższej skuteczności w przypadku choroby) lub wczesne intensywne podejście (stosowanie DMT o wyższej skuteczności od samego początku, aby zmaksymalizować wczesną kontrolę choroby z możliwym zwiększonym ryzykiem, które może zostać zminimalizowane przez późniejszą deeskalację). Terapie indukcyjne, z mechanizmem rekonstrukcji immunologicznej działania, mogą być stosowane jako część wczesnej strategii intensywnej lub eskalacyjnej. Pojawiające się dowody sugerują poprawę długoterminowej z rozpoczęciem terapii o wysokiej skuteczności w ciągu 2 lat od wystąpienia choroby.</p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu stopnia rekomendacji</i></p>
<p><b>Sekcja Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego PTN (Polska, 2023)</b></p>	<p><b>Leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego</b></p> <p><b>Rekomendacje dla terapii RRMS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DMT powinna być rozpoczynana u chorych z aktywną postacią RRMS niezwłocznie po dokonaniu rozpoznania. Aktywność RRMS definiuje się jako występowanie rzutów klinicznych choroby i/lub aktywności radiologicznej stwierdzanej w badaniu MRI.</li> <li>• Decyzję o rozpoczęciu DMT i wybór leku należy omówić z pacjentem w trakcie specjalnie w tym celu zaplanowanej wizyty. Pacjenta należy poinformować, że DMT nie wyleczy SM i może nie przynieść istotnej poprawy klinicznej oraz o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych i konieczności systematycznego monitorowania terapii.</li> <li>• Rozpoczynając terapię modyfikującą przebieg RRMS, wybiera się lek, kierując się przede wszystkim stopniem aktywności choroby i profilem prognostycznym jej dalszego przebiegu. Ponadto uwzględnia się: plany prokreacyjne, choroby współistniejące i ich leczenie, profil bezpieczeństwa leku i preferencje pacjenta.</li> <li>• Pacjenci z RRMS o niewielkiej/umiarkowanej aktywności (1 rzut kliniczny lub 1 aktywne ognisko [Gd+], lub 1–2 nowe ogniska T2 w MRI w ostatnich 12 mies.) mogą rozpoczynać terapię: preparatami interferonu beta, octanem glatirameru, teryflunomidem, fumaranem dimetylu, fumaranem diroksymelu, okrelizumabem, ofatumumabem, ozanimodem lub ponesimodem. W wyborze leku każdorazowo powinno się uwzględnić indywidualny profil pacjenta.</li> <li>• Pacjenci z RRMS o wysokiej aktywności powinni rozpoczynać terapię lekami o wysokiej skuteczności, takimi jak: natalizumab, okrelizumab, ofatumumab, fingolimod, ozanimod, ponesimod, kładrybina w tabletkach lub alemtuzumab. W wyborze leku każdorazowo powinno się uwzględnić indywidualny profil pacjenta.</li> <li>• Pacjentki w wieku rozrodczym niestosujące antykoncepcji lub karmiące piersią powinny rozpoczynać leczenie preparatami interferonu beta lub octanem glatirameru. Można rozważyć kontynuację leczenia preparatami interferonu beta lub octanem glatirameru u pacjentek w ciąży, po ocenie korzyści i ryzyka terapii.</li> <li>• W przypadku pacjentek z RRMS o wysokiej aktywności planujących ciążę, w celu stabilizacji choroby przed zajściem w ciążę, można rozważyć zastosowanie terapii rekonstrykcyjnych (kładrybina w tabl., alemtuzumab).</li> <li>• Przed rozpoczęciem DMT o wysokiej skuteczności i działaniu immunosupresyjnym, w celu wyboru optymalnego leku, należy przeprowadzić badania w kierunku infekcji, w tym infekcji utajonych. Szczególnej uwagi wymagają: JCV, HBV, ludzki wirus niedoboru odporności (HIV, human immunodeficiency virus), Mycobacterium tuberculosis, wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV, Varicella zoster virus). W razie potrzeby należy skorzystać z konsultacji specjalisty chorób zakaźnych.</li> <li>• Przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem należy oznaczyć indeks przeciwciał przeciwko JCV i dokonać stratyfikacji ryzyka postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy).</li> <li>• Szczepienia ochronne należy przeprowadzić przed rozpoczęciem DMT o działaniu immunosupresyjnym.</li> <li>• Dawkowanie leków oraz badania dodatkowe przed rozpoczęciem DMT i w trakcie monitorowania leczenia powinno się ustalić na podstawie aktualnej wersji ChPL właściwej dla danego leku.</li> </ul> <p>[Komentarz analityka Agencji: Ze względu na datę publikacji, wytyczne nie uwzględniają możliwości zastosowania ublituksymabu w leczeniu RRMS].</p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu stopnia rekomendacji</i></p>

<p><b>European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis/ European Academy of Neurology (ECTRINE/EAN, 2018)</b></p>	<p>Zaleca się wczesne leczenie DMT u pacjentów z aktywnym RRMS, zdefiniowanym na podstawie nawrotów klinicznych i/lub aktywności choroby w MRI (zmiany aktywne – zmiany wzmacniane kontrastem; nowe lub jednoznacznie powiększające się zmiany T2 oceniane co najmniej raz w roku). Zalecenie to obejmuje również pacjentów z CIS spełniających aktualne kryteria diagnostyczne dla stwardnienia rozsianego.</p> <p>W przypadku aktywnej RRMS wybór odpowiedniego leku z dużej liczby dostępnych opcji, od umiarkowanie do wysoce skutecznych (interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kladrybina, fingolimod, daklizumab (lek aktualnie wycofany z obrotu), natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab), powinien zależeć od następujących czynników, omówionych z pacjentem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki pacjenta i chorób współistniejących;</li> <li>• nasilenia/aktywności choroby;</li> <li>• profilu bezpieczeństwa leku;</li> <li>• dostępności danego leku [oświadczenie ekspertów].</li> </ul> <p>Podczas monitorowania bezpieczeństwa terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, należy wykonywać standaryzowany rezonans magnetyczny mózgu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• corocznie w przypadku pacjentów z niskim ryzykiem postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML);</li> <li>• częściej (co 3-6 miesięcy) w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem PML (pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność wirusa JCV; pacjenci leczeni natalizumabem przez ponad 18 miesięcy);</li> <li>• u pacjentów z wysokim ryzykiem PML, u których dochodzi do zmiany farmakoterapii; w chwili zaprzestania dotychczasowego leczenia i po rozpoczęciu nowej terapii [oświadczenie ekspertów].</li> </ul> <p>W przypadku aktywności choroby pomimo stosowania interferonu lub octanu glatirameru, należy zaoferować pacjentom bardziej skuteczny lek [poziom rekomendacji: silny].</p> <p>Jeśli terapia wysoce skutecznym lekiem zostanie wstrzymana z powodu nieskuteczności lub względów bezpieczeństwa, należy rozważyć rozpoczęcie terapii innym skutecznym lekiem. Przy rozpoczynaniu nowej terapii należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywność choroby (kliniczną i na podstawie MRI) – im wyższa aktywność, tym większa potrzeba rozpoczęcia nowego leczenia;</li> <li>• okres półtrwania i aktywność biologiczną dotychczas stosowanego leku;</li> <li>• potencjalne wznowienie aktywności choroby (szczególnie po terapii natalizumabem) [oświadczenie ekspertów].</li> </ul> <p>W decyzjach dotyczących leczenia należy uwzględnić możliwość wznowienia aktywności choroby po przerwaniu leczenia, szczególnie po terapii natalizumabem.</p> <p>[Komentarz analityka Agencji: Ze względu na datę publikacji, wytyczne nie uwzględniają możliwości zastosowania ublituksymabu w leczeniu RRMS].</p> <p><i>Opinie eksperta oraz siły rekomendacji zostały stworzone na podstawie wytycznych GRADE (An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations).</i></p>
<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neurologie DGN (Niemcy, 2023)</b></p>	<p>W wytycznych wymieniono następujące DMT stosowane w leczeniu RRMS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leki przypisane do kategorii skuteczności 1</b> (zmniejszające częstość rzutów o 30-50% w porównaniu z placebo): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ interferony beta;</li> <li>○ octan glatirameru i biosymilary;</li> <li>○ fumaran dimetylu i fumaran diroksymelu;</li> <li>○ teryflunomid.</li> </ul> </li> <li>• <b>Leki przypisane do kategorii skuteczności 2</b> (zmniejszające częstość rzutów o 50-60% w porównaniu z placebo): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ modulatory receptora sfitozyno-1-fosforanu (S1P): fingolimod, ozanimod, ponesimod;</li> <li>○ kladrybina;</li> <li>○ siponimod (brak przydziału).</li> </ul> </li> <li>• <b>Leki przypisane do kategorii skuteczności 3</b> (redukujące wskaźnik rzutów o ponad 60% w porównaniu z placebo lub o ponad 40% w porównaniu z lekami z kategorii 1): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ natalizumab;</li> <li>○ przeciwciała anty-CD20: okrelizumab, ofatumumab, rytuksymab i <b>ublituksymab</b>;</li> <li>○ alemtuzumab.</li> </ul> </li> </ul> <p>W wytycznych <b>ublituksymab</b> został zaliczony do najwyższej, 3 kategorii skuteczności w leczeniu RRMS.</p> <p><b>Inne terapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azatioprynę należy stosować wyłącznie jako lek rezerwowy w RRMS. U pacjentów, którzy mają stabilny przebieg leczenia azatiopryną (klinicznie i w badaniu MRI), terapię można kontynuować, jeśli czas trwania terapii nie przekracza 10 lat.</li> <li>• Metotreksat i cyklofosfamid należy stosować u osób chorych na stwardnienie rozsiane jedynie wtedy, gdy chorują one również na inną chorobę wymagającą ich stosowania.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali mitoksantron, należy zapewnić przeprowadzanie co najmniej raz w roku badań echokardiograficznych i laboratoryjnych badań chemicznych przez okres co najmniej pięciu lat.</li> </ul> <p><i>Brak informacji na temat poziomu stopnia rekomendacji</i></p>
<p style="text-align: center;"><b>American Academy of Neurology AAN (USA, 2018)</b></p>	<p>Ogólne informacje i zalecenia dotyczące rozpoczęcia stosowania DMT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lekarze powinni doradzać pacjentom z nowo zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym na temat dostępnych opcji leczenia DMT podczas specjalnej wizyty terapeutycznej (poziom B).</li> <li>Lekarze muszą uwzględnić preferencje pacjentów dotyczące bezpieczeństwa, drogi podania, stylu życia, kosztów, skuteczności, częstych działań niepożądanych (AE) i tolerancji przy wyborze DMT (poziom A).</li> <li>Lekarze powinni informować pacjentów, że DMT są przepisywane w celu ograniczenia nawrotów i aktywności nowych zmian chorobowych w badaniu MRI, a nie w celu złagodzenia objawów (poziom B).</li> <li>Lekarze powinni oferować DMT pacjentom z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, u których niedawno wystąpiły nawroty kliniczne lub wykazano aktywność choroby w badaniu MRI (poziom B).</li> <li>Ze względu na częstość występowania działań niepożądanych, mitoksantron nie jest zalecany u pacjentów z MS, chyba że korzyści z terapii przeważają nad ryzykiem (poziom B).</li> <li>U pacjentów z wysoką aktywnością choroby zaleca się stosowanie alemtuzumabu, fingolimodu lub natalizumabu (poziom B).</li> <li>Azatioprynę lub kladrybinę należy rozważyć u pacjentów z nawrotową postacią choroby, którzy nie mają dostępu do DMT (poziom C).</li> <li>Leczenie natalizumabem u pacjentów z dodatnim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV powyżej 0,9 można rozważyć tylko wtedy, gdy korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem wystąpienia PML (poziom C).</li> </ul> <p>Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zmiany terapii DMT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmianę terapii DMT należy rozważyć, gdy pacjent otrzymuje leczenie przez wystarczająco długi czas, aby osiągnąć pełny efekt leczenia, i gdy wystąpi co najmniej jeden nawrót choroby, pojawią się co najmniej dwa nowe ogniska w MRI lub zwiększy się poziom niepełnosprawności w ciągu roku stosowania danej terapii (poziom B).</li> <li>Zmianę terapii, zmniejszenie dawki lub częstotliwości podawania leków (np. interferony, azatiopryna, teryflunomid) należy rozważyć w przypadku powtarzających się nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (poziom B).</li> <li>Pacjentów rozważających terapię natalizumabem, fingolimodem, rytuksymabem, okrelizumabem, fumaranem dimetylu należy poinformować o ryzyku wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) (poziom B).</li> <li>Zmianę terapii na terapię o niższym ryzyku wystąpienia PML należy rozważyć u pacjentów leczonych natalizumabem z dodatnim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV powyżej 0,9 (poziom B).</li> <li>U pacjentów stosujących azatioprynę, metotreksat, mykofenolan, cyklofosfamid, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, fumaran dimetylu, u których zdiagnozowano nowotwór złośliwy, należy rozważyć zmianę leczenia (poziom B).</li> <li>Obecność przeciwciał anti-natalizumab należy sprawdzać u osób, u których wystąpią reakcje na wlew przed kolejnym podaniem leku lub u osób, u których wzrosła się aktywność choroby podczas stosowania natalizumabu. Zmianę terapii należy rozważyć u pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-natalizumab (poziom B).</li> <li>Lekarz powinien poinformować pacjenta rozważającego przerwanie terapii natalizumabem o ryzyku wznowy choroby (poziom A).</li> <li>W przypadku zmiany terapii z natalizumabu na fingolimod, leczenie drugim lekiem powinno rozpocząć się w ciągu 8-12 tygodni po zakończeniu terapii natalizumabem (poziom B).</li> </ul> <p>[Komentarz analityka Agencji: Ze względu na datę publikacji, wytyczne nie uwzględniają możliwości zastosowania ublituksymabu w leczeniu RRMS].</p> <p><i>Poziomy rekomendacji:</i>  <i>Poziom A - jest najsilniejszym poziomem rekomendacji i jest oznaczony za pomocą czasownika „must”. Zalecenia te są rzadkie, ponieważ opierają się na dużym zaufaniu do dowodów i wymagają zarówno dużych korzyści, jak i niskiego ryzyka;</i>  <i>Poziom B - odpowiada czasownikowi „powinien”. Takie zalecenia są bardziej powszechne, ponieważ wymagania są mniej rygorystyczne, ale nadal opierają się na dowodach i profilu korzyści i ryzyka.</i>  <i>Poziom C - który odpowiada terminowi „pomoce”, reprezentuje najniższy dopuszczalny poziom zaleceń, jaki AAN uważa za przydatny w zakresie praktyki klinicznej i może uwzględnić najwyższy stopień różnicowania praktyki.</i></p>
<p style="text-align: center;"><b>Royal Australian College of General Practitioners RACGP (Australia, 2022)</b></p>	<p>Stosuje się tylko jeden DMT jednocześnie, ponieważ nie udowodniono korzyści z terapii skojarzonej. Program świadczeń farmaceutycznych obejmuje wyłącznie DMT dla pacjentów z RRMS. Zalecane leki to: interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod, siponimod, ozanimod, kladrybina, natalizumab, okrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab. W leczeniu rzutów stwardnienia rozsianego stosuje się kortykosteroidy, najczęściej dożylny metyloprednizolon, chociaż doustny metyloprednizolon wykazuje podobną skuteczność.</p> <p>[Komentarz analityka Agencji: Ze względu na datę publikacji, wytyczne nie uwzględniają możliwości zastosowania ublituksymabu w leczeniu RRMS]</p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu stopnia rekomendacji.</i></p>

<p><b>Canadian MS Working Group (Kanada, 2020)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszystkich pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego (MS) należy zachęcać do rozpoczęcia leczenia DMT jak najszybciej po postawieniu diagnozy, aby zmniejszyć ryzyko pogorszenia niepełnosprawności.</li> <li>• Wśród dostępnych w Kanadzie leków pierwszego rzutu w leczeniu rzutowego MS znajdują się: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ octan glatirameru;</li> <li>○ interferon <math>\beta</math>-1a, interferon <math>\beta</math>-1b;</li> <li>○ teryflunomid;</li> <li>○ fumaran dimetylu.</li> </ul> </li> <li>• Wśród dostępnych w Kanadzie leków drugiej linii leczenia znajdują się (niektóre z nich mogą być również stosowane jako leki pierwszego rzutu w przypadku wysoce aktywnej choroby lub agresywnego, szybko rozwijającego się przebiegu): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ fingolimod;</li> <li>○ kladrybina;</li> <li>○ natalizumab;</li> <li>○ okrelizumab;</li> <li>○ alemtuzumab.</li> </ul> </li> </ul> <p>[Komentarz analityka Agencji: Ze względu na datę publikacji, wytyczne nie uwzględniają możliwości zastosowania ublituksymabu w leczeniu RRMS].</p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu stopnia rekomendacji.</i></p>
--	---

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 137), w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)” obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

1. **postać rzutowo - remisyjna (RRMS) w I linii leczenia:** interferon beta-1a *i.m.*, interferon beta-1b *s.c.*, peginterferon beta-1a *s.c.*, octan glatirameru *s.c.*, fumaran dimetylu *p.o.*, teryflunomid *p.o.*, ozanimod *p.o.*, ponosimod *p.o.*, ofatumumab *s.c.*, okrelizumab *i.v.*, kladrybina *p.o.*;
2. **postać rzutowo - remisyjna (RRMS) w II linii leczenia:** okrelizumab *i.v.*, *fingolimod p.o.*, *natalizumab i.v.*, *natalizumab s.c.*, *alemtuzumab i.v.*, *kladrybina p.o.*;
3. **szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby (RES RRMS):** *fingolimod p.o.*, *natalizumab i.v.*, *natalizumab s.c.*, *alemtuzumab i.v.*, *kladrybina p.o.*;
4. **postać pierwotnie postępująca (PPMS):** okrelizumab *i.v.*;
5. **postać wtórnie postępująca (SPMS):** interferon beta-1b *s.c.*, siponimod *p.o.*

Dodatkowo w ramach wykazu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniu „stwardnienie rozsiane” finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- Tizanidinum, Tizanor, tabl., 4 mg;
- Oxybutynini hydrochloridum, Oxybutyninum Aflofarm, tabl., 5 mg;
- Oxybutynini hydrochloridum, Driptane, tabl., 5 mg.

Wnioskowana populacja dla ocenianej technologii medycznej Briumvi obejmuje I linię leczenia postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 5. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ofatumumab	Ublituksymab, miałby być docelowo refundowany z uwzględnieniem analogicznych kryteriów kwalifikacji, co DMT refundowane w ramach I linii leczenia, leki te powinny stanowić dla niego odpowiednie komparatory. Do I linii leczenia kwalifikowani są pacjenci we wczesnym okresie choroby. Należy zaznaczyć, że wybór komparatorów dla interwencji już refundowanych w ramach programu lekowego B.29, uzależniony od linii leczenia i aktywności wyjściowej choroby (tj. porównywanie leków stosowanych w I linii leczenia tylko względem innych leków stosowanych w tej linii leczenia) był dotychczas uznany za zasadny i wystarczający w ocenie AOTMiT dla DMT.	Wybór zasadny
okrelizumab		
fumaran dimetylu		
Teryflunomid		
interferon beta-1a		
interferon beta-1b		
peginterferon beta-1a		
octan glatirameru		
ozanimod		
ponesimod		
kladrybina		

Zgodnie z projektem opisu programu lekowego B.29, populację docelową dla leku ublituksymab stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia w I linii. Kryteria włączenia do terapii ublituksymabem i.v., są tożsame z kryteriami dla następujących terapii stosowanych w I linii: interferon beta-1a i.m., octan glatirameru s.c., fumaran dimetylu p.o., peginterferon beta-1a s.c., teryflunomid p.o., ozanimod p.o., ponesimod p.o., ofatumumab s.c., okrelizumab i.v.

Należy jednak zwrócić uwagę na dodatkowe kryteria włączenia dla okrelizumabu i.v. i kladrybiny p.o. W przypadku okrelizumabu, może on być zastosowany u pacjentów, u których stwierdzono nieskuteczność leczenia co najmniej jednym z następujących leków: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, ofatumumab, ublituksymab (w ramach I linii leczenia) lub kladrybina (w ramach I linii leczenia). Natomiast kladrybina może być zastosowana analogicznie jak okrelizumab w sytuacji stwierdzenia nieskuteczności leczenia. Dodatkowo, w przypadku pierwszego podania leku, jej stosowanie jest ograniczone do pacjentów z minimum 2 rzutami klinicznymi, niezależnie od zmian w obrazie MRI. W przeciwieństwie do kladrybiny, ublituksymab nie wymaga stwierdzenia minimum 2 rzutów klinicznych i może być stosowany u szerszej grupy pacjentów.

Niemniej jednak opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 13/2025 z dnia 11 lutego 2025 r. wskazuje na zasadność zrównania dostępności kladrybiny stosowanej w I linii leczenia RRMS względem pozostałych terapii, tj. interferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, peginterferonu beta-1a, teryflunomidu, ozanimodu, ponesimodu, ofatumumabu, okrelizumabu oraz interferonu beta-1b.

Ofatumumab, okrelizumab i ublituksymab to przeciwciała monoklonalne o zbliżonym mechanizmie działania, które selektywnie są skierowane przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20.

Podsumowując, wybór technologii alternatywnych jest uzasadniony. Biorąc jednak pod uwagę drogę podania oraz mechanizm działania dostępnych opcji terapeutycznych w ramach I linii leczenia, ublituksymab będzie w pierwszej kolejności rozważany jako alternatywa dla terapii opartych na ofatumumabie i okrelizumabie.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Briumvi (ublituksymab, 150 mg koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*).

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> ), u których wystąpił min. 1 rzut kliniczny albo co najmniej jedno nowe ognisko GD+ w ciągu 12 miesięcy przed kwalifikacją do leczenia, a także subpopulacja chorych u których niezbędna jest zmiana leku na inny w ramach I linii leczenia	Badania, w których ublituksymab stosowano: - w populacji innej niż rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; - jedynie w populacji pediatrycznej (<18 roku życia). Badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach.	Brak uwag Populacja jest zgodna z kryteriami włączenia do PL B.29
Interwencja	Ublituksymab stosowany w postaci infuzji dożylną w dawkowaniu zgodnym z ChPL.	Badania, w których ublituksymab stosowano: - w dawkowaniu niezgodnym z zalecanym w ChPL/proponowanym PL; - w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.	Brak uwag Wskazane dawkowanie jest zgodne z aktualnym ChPL
Komparatory	Główne komparatory: ofatumumab i okrelizumab Dodatkowe komparatory: fumaran dimetyl, teryflunomidu, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, ozanimod, ponesimod, kladrybin	Badania, w których ublituksymab stosowano: - w porównaniu z komparatorami innymi niż zdefiniowane (z wyjątkiem badań koniecznych do przeprowadzenia porównania pośredniego).	Brak uwag Uwzględniony zakres komparatorów jest zgodny z interwencjami finansowanymi w ramach PL B.29
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności klinicznej: - roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. <i>Annualized Relapse Rate</i> ; ARR); - czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby; - odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby mierzonej w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne (np. wg kryteriów NEDA, ang. <i>No evidence of disease activity</i> ); - odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej/ ocena progresji niepełnosprawności ruchowej (skala EDSS, 6-minutowy test marszu - ang. <i>six-minute walk test</i> [6-MWT], skala MSFC [ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> ]); - odsetek pacjentów z poprawą niepełnosprawności;	Badania w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe. Badania oceniające jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji.	Brak uwag



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany w badaniu MRI świadczące o aktywności choroby:</li> <li>a. liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych;</li> <li>b. liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem (GD+);</li> <li>c. liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych tzw. czarnych dziur (ang. black holes);</li> <li>d. objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych;</li> <li>e. objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem;</li> <li>f. objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych.</li> <li>- atrofia mózgu (utrata objętości mózgu);</li> <li>- ocena zmian w zdolnościach poznawczych;</li> <li>- ocena zmian funkcji wzrokowych;</li> <li>- ocena zależnej od zdrowia jakości życia (ang. <i>health related quality of life</i>, HRQoL).</li> </ul> <p>W zakresie bezpieczeństwa, ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. <i>serious</i>), o dużym natężeniu (ang. <i>severe</i>), związanych z zastosowanym leczeniem;</li> <li>- wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- wystąpienia reakcji związanych z infuzją;</li> <li>- wystąpienia zgonu.</li> </ul>		
Typ badań	<p>Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ublituksymabu względem komparatorów, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, opisy przypadków) dedykowane wnioskowanej interwencji.</p>	<p>Badania przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcy.</p> <p>Badania oceniające efektywność kosztową.</p> <p>Opracowania przeglądowe (niebędące: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą).</p> <p>Opracowania farmakoeconomicznych i kosztowych.</p>	Brak uwag
Inne kryteria	<p>Badania w języku: angielskim i polskim;</p> <p>Wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi;</p> <p>Badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (uwzględniano badania, w których większość chorych stanowiły osoby z RRMS; dopuszczono również możliwość włączenia badań, w których włączano pacjentów z aktywnymi rzutowymi</p>	<p>Badania przeprowadzone w warunkach <i>in vitro</i>;</p> <p>Abstrakty do badań dla komparatorów koniecznych do przeprowadzenia porównania pośrednio (uwzględniono jedynie główne publikacje pełnotekstowe).</p>	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>postaciami SM (RMS), ponieważ w praktyce zdecydowana większość pacjentów z RMS stanowią osoby z RRMS);</p> <p>Randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności;</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorem, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego lub w przypadku dostępności, wykorzystanie już przeprowadzonych opracowań wtórnych opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających takie porównanie.</p>		

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń badań z konferencji naukowych). Jako datę wyszukiwania podano 14.08.2024 r. Dodatkowo przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych w tym: CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), EMA (*European Medicines Agency*) oraz HC (*Health Canada*).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystane hasła, sposób ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz problemu zdrowotnego, bez zastosowania ograniczeń względem komparatorów. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 20.01.2025. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 2 randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badania kliniczne III fazy, oceniające efekty stosowania ublituksymabu w bezpośrednim porównaniu z teryflunomidem, przeprowadzone w populacji dorosłych (w wieku 18-55 lat) pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego: ULTIMATE I i ULTIMATE II.
- 1 badanie randomizowane II fazy (RMS-201), którego celem było określenie optymalnego dawkowania i czasu infuzji ublituksymabu stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.
- 11 przeglądów systematycznych, w tym:
  - 2 z meta-analizą sieciową (NMA): Samjoo i wsp. 2023 oraz Grace A. Lin i wsp. 2023, uwzględniające porównaniu ublituksymabu z komparatorami;
  - 1 z meta-analizą: Mukhtar i wsp. 2022;
  - 8 bez meta-analizy: Sharma i wsp. 2022, Kaegi i wsp. 2022, Margoni i wsp. 2022, Cotchett i wsp. 2022, Carlson i wsp. 2024, Ancau i wsp. 2019, Chmielewska i wsp. 2023 oraz Delgado i wsp. 2024.
- 6 badań nieopublikowanych: ENHANCE, TG1101-RMS401, TREAT-MS, DELIVER-MS, TG1101-RMS303, NCT6433765 oraz ENABLE.

Dodatkowo, na etapie uzupełnienia analizy w ramach opracowania odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.78.2024.8.KP dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA, wnioskodawca przedstawił wyniki fazy przedłużonej badań, opublikowane w postaci postera konferencyjnego Cree 2024.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania kliniczne ULTIMATE I i II.

**Tabela 7. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ULTIMATE I ULTIMATE II	<p>Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepienie (technika double-dummy), wieloośrodkowe (łącznie 104 ośrodki w 10 krajach, w tym w Polsce), przeprowadzone w układzie grup równoległych,</p> <p>typu IIA<sup>^</sup> (podejście do testowanej hipotezy: superiority).</p> <p><u>Czas trwania badań:</u></p> <p>- randomizacja pacjentów pomiędzy wrześniem 2017 roku a październikiem 2018 roku.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 18-55 lat;</li> <li>- diagnoza rzutowego stwardnienia rozsianego (zgodnie ze zrewidowanymi kryteriami McDonalda z 2010 roku), z co najmniej dwoma rzutami w ciągu ostatnich 2 lat lub 1 rzutem lub jedną nową zmianą GD+ (lub obydwojoma tymi kryteriami) w ciągu roku przed fazą przesiewową w badaniu;</li> <li>- nieprawidłowości w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) typowe dla stwardnienia rozsianego;</li> <li>- wynik w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status Scale; EDSS) wynoszący od 0 do 5,5;</li> <li>- stabilny stan neurologiczny przez co najmniej 30 dni przed fazą przesiewową w badaniu;</li> <li>- odsetek limfocytów B wynoszący <math>\geq 5\%</math> całkowitej liczby limfocytów;</li> <li>- uczestniczki, które nie były w wieku rozrodczym, z udokumentowaną sterylizacją chirurgiczną, oraz uczestniczki w wieku rozrodczym, które na początku badania miały ujemny wynik testu ciążowego w surowicy. Uczestniczki w wieku rozrodczym i wszyscy partnerzy płci męskiej musieli wyrazić zgodę na stosowanie medycznie/klinicznie dopuszczalnej metody antykoncepcji przez cały okres leczenia i przez 20 tygodni po zaprzestaniu aktywnego leczenia. Uczestniczki w wieku rozrodczym musiały wyrazić zgodę na wykonywanie testów ciążowych z moczem co 4 tygodnie w trakcie aktywnego leczenia i w okresie obserwacji okres;</li> <li>- płodni mężczyźni uczestniczący w badaniu, którzy współżyli seksualnie z kobietami w wieku rozrodczym, musieli wyrazić zgodę na używanie prezerwatywy w okresie leczenia i przez dodatkowe 20 tygodni po zaprzestaniu aktywnego leczenia. Zgoda na zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji po przyjęciu ostatniej dawki badanych leków lub na wcześniejsze zakończenie badania;</li> <li>- chęć i zdolność do przestrzegania procedur w ramach badania, potwierdzona pisemną zgodą.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny wskaźnik rzutów (ARR).</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita liczba zmian GD+ w 96 tygodniu;</li> <li>- całkowita liczba nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 w 96 tygodniu;</li> <li>- czas do potwierdzonej 12-tygodniowej progresji niepełnosprawności, w czasie 96 tygodni;</li> <li>- odsetek pacjentów z NEDA (brakiem dowodów na aktywność choroby), od 24 do 96 tygodnia;</li> <li>- odsetek pacjentów z pogorszeniem wyniku w teście DMT (ang. Symbol Digit Modalities Test), w 96 tygodniu względem wartości wyjściowych);</li> <li>- procentowa zmiana objętości mózgu w 96 tygodniu, względem wartości wyjściowych;</li> <li>- zmiana wyniku w skali MSFC (ang. multiple sclerosis functional composite), w 96 tygodniu względem wartości wyjściowych;</li> <li>- czas do potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności;</li> <li>- czas do potwierdzonej 12-tygodniowej poprawy niepełnosprawności;</li> <li>- czas do potwierdzonej 24-tygodniowej poprawy niepełnosprawności;</li> <li>- ocena jakości życia w skali MSQoL-54, w tym hospitalizacji, stosowania sterydów, czasu bez pracy;</li> <li>- całkowita objętość zmian GD+;</li> <li>- całkowita objętość zmian w sekwencji T2;</li> <li>- objętość hipointensywnych zmian w sekwencji T1 („czarnych dziur”);</li> <li>- odsetek pacjentów bez progresji niepełnosprawności w 24, 48 i 96 tygodniu;</li> </ul>

		<p>Pacjenci dorośli z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie ULTIMATE I: N=549,</li> <li>- badanie ULTIMATE II: N=545.</li> </ul> <p>Badanie ULTIMATE I: Grupa badana: ublituksymab, N= 274; Grupa kontrolna: teryflunomid, N=275.</p> <p>Badanie ULTIMATE II: Grupa badana: ublituksymab, N= 272. Grupa kontrolna: teryflunomid, N=273.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów z rzutami;</li> <li>- czas do potwierdzonego rzutu;</li> <li>- ocena parametrów laboratoryjnych;</li> <li>- ocena profilu bezpieczeństwa oraz immunogenności;</li> <li>- ocena częstości występowania reakcji związanych z infuzją.</li> </ul>
<b>Cree i wsp. 2024</b>	<p>Faza przedłużona badań ULTIMATE I i ULTIMATE II</p> <p>Badanie prospektywne, otwarte, przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIC</p> <p><u>Czas trwania badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- otwarta faza przedłużona od 15 listopada 2019 r. do dnia odcięcia danych 01 stycznia 2024 r.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dorośli pacjenci z rzutowym stwardnieniem rozsianym, którzy ukończyli randomizowane badania kliniczne ULTIMATE I i II</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></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></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>UBL-UBL</u>: pacjenci leczeni ublituksymabem w ramach fazy randomizowanej badań ULTIMATE, którzy nadal kontynuowali stosowanie tego leku w fazie przedłużonej, N=422;</li> <li>- <u>TER-UBL</u> - pacjenci leczeni teryflunomidem w ramach fazy randomizowanej badań ULTIMATE, którzy w fazie przedłużonej zostali przedstawieni na ublituksymab, N=429.</li> </ul>	<p>Roczny wskaźnik rzutów (ARR) analizowany przy użyciu uogólnionych równań szacunkowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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;</li> <li>- 24-tygodniową CDP zdefiniowano 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;</li> <li>- 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;</li> <li>- profil bezpieczeństwa, ocena poziomu immunoglobulin.</li> </ul>
<b>RMS-201</b>	<p>Badanie eksperymentalne fazy II, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (łącznie 8 ośrodków w USA), przeprowadzone w układzie grup skrzyżowanych, typu IIA<sup>^</sup> (podejście do testowanej hipotezy: superiority).</p> <p><u>Czas trwania badania:</u></p> <p>Brak danych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku 18-55 lat, z diagnozą rzutowych postaci stwardnienia rozsianego: na podstawie kryteriów McDonald'a z 2010 roku;</li> <li>- wynik w skali EDSS 0-5,5;</li> <li>- udokumentowane co najmniej 2 rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat lub co najmniej 1 rzut w ciągu roku przed fazą przesiewową i/lub co najmniej jedna zmiana GD+;</li> <li>- stabilny stan neurologiczny w ciągu 30 dni przed randomizacją.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Pacjenci dorośli z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, N=49 (48 otrzymało leczenie).</p> <p>Grupa badana I: placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 4 godziny, dnia 15. Infuzja przez 3 godziny; ublituksymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 4 godziny, 15. dnia infuzja 450 mg przez</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, definiowany jako odsetek pacjentów z <math>\geq 95\%</math> redukcją liczby limfocytów B CD19+ w ciągu 2 tygodni po drugiej infuzji ublituksymabu (tj. w 4 tygodniu), względem wartości wyjściowej.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana liczba zmian GD+;</li> <li>- liczba nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;</li> <li>- roczny wskaźnik rzutów (ARR);</li> <li>- odsetek pacjentów bez rzutów;</li> <li>- odsetek pacjentów z potwierdzoną 24-tygodniową progresją niepełnosprawności, w czasie 48 tygodni;</li> </ul>

		<p>3 godziny, w 24 tygodniu infuzja 450 mg przez 1,5 godziny.</p> <p>Grupa badana II: placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 4 godziny, dnia 15. infuzja przez 1,5 godziny; ublituksymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 4 godziny, 15. dnia infuzja 450 mg przez 1,5 godziny, w 24 tygodniu infuzja 450 mg przez 1 godzinę.</p> <p>Grupa badana III: placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 4 godziny, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituksymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 4 godziny, 15. dnia infuzja 450 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę.</p> <p>Grupa badana IV: placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 3 godziny, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituksymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 3 godziny, 15. dnia infuzja 600 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę.</p> <p>Grupa badana V: placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 2 godziny, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituksymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 2 godziny, 15. dnia infuzja 600 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę.</p> <p>Grupa badana VI: placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 1 godzinę, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituksymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 1 godzinę, 15. dnia infuzja 600 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów z potwierdzoną poprawą niepełnosprawności;</li> <li>- odsetek pacjentów z NEDA (brakiem dowodów na aktywność choroby);</li> <li>- profil bezpieczeństwa;</li> <li>- tolerancja i stopień obniżenia liczby limfocytów B.</li> </ul>
--	--	---	---

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 15.4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy.

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

Poniżej przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT ULTIMATE I i ULTIMATE II.

**Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań o akronimach ULTIMATE I i ULTIMATE II (ze względu na identyczną metodykę oceną przeprowadzono łącznie dla obu badań).**

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej, do randomizacji wykorzystano interaktywny internetowy system zapowiedzi (ang. interactive Web-response system), bez stratyfikacji
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dokładnych danych na temat ukrycia kodu alokacji, przy czym zastosowanie interaktywnego internetowego systemu zapowiedzi pozwala przypuszczać, że kod alokacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: zastosowano technikę double-dummy (pacjenci stosujący ublituksymab otrzymywali doustnie placebo imitujące teryflunomid, z kolei pacjenci leczeni teryflunomidem otrzymywali infuzje placebo imitujące ublituksymab).



<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: zaślepienie pacjentów, lekarzy i niezależnego komitetu oceniającego wystąpienie kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwo terapii.
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, niewielki odsetek pacjentów został utracony z okresu obserwacji. Komentarz: Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji mITT.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: w referencjach przedstawiono dane dla wszystkich punktów końcowych opisanych w metodyce w publikacji głównej.
<b>Inne źródła błędu systematycznego</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego

Poniżej przedstawiono ocenę jakości przeglądów systematycznych z meta-analizą Samjoo 2023 i ICER 2023.

**Tabela 9. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2**

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Samjoo 2023	ICER 2023
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK	TA
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	TAK
	Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<b>Dla badań RCT:</b> TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK

	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	TAK	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. publication bias) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	UMIARKOWANA	UMIARKOWANA

Wyniki oceny jakości dla pozostałych badań uwzględnionych w AKL przedstawiono w AKL wnioskodawcy (tabela nr: 59, 60, 61 i 62, str. 341-348)

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Pewnym ograniczeniem jest brak dostępności badań obserwacyjnych dla ublituksymabu, przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, przy czym wynika to z faktu, że analizowana interwencja została relatywnie niedawno dopuszczona do obrotu w terapii RSM - przez EMA w maju 2023 roku a przez FDA w listopadzie 2022 roku. Nie jest to jednakże odosobniona sytuacja, ponieważ w przypadku innych DMT stanowiących komparatory dla ublituksymabu, w momencie oceny zasadności finansowania przez AOTMiT również nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych

Interpretując wyniki każdej meta-analizy sieciowej należy mieć na uwadze pewien niemożliwy do ominięcia błąd metodyczny w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych, co może następnie przełożyć się na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników. Pomimo ograniczeń wynikających z samego porównania pośredniego jak również uwzględnienia w omawianym przeglądzie zróżnicowanych badań pod kątem wcześniej stosowanych terapii wyniki opracowania Samjoo i wsp. 2023 stanowią najlepsze dostępne dowody dotyczące porównawczej oceny ublituksymabu i leków modyfikujących w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.

#### Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

##### Ograniczenia badań RCT ULTIMATE I i ULTIMATE II dotyczących porównania ublituksymabu z teryflunomidem:

- do badania włączano pacjentów z RMS, przy czym ostatecznie około 98% pacjentów stanowiły osoby z RRMS;
- niektóre wyniki dla ciągłych punktów końcowych przedstawiono bez miar rozrzutu, w związku z czym było niemożliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników obu badań;
- że kryterium kwalifikacji do badań przyjęto 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 chorych w cięższym stanie, niemniej jednak finalnie średni wynik w skali EDSS pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił 2,8-3,0 punktu w zależności od grupy i badania, a zatem mieścił się w zakresie przyjętym w programie lekowym.

**Ograniczenia badania RCT RMS-201 (Fox i wsp. 2021) wraz z fazą przedłużoną :**

- głównym celem badania II fazy była ocena najbardziej optymalnego dawkowania ublituksymabu i długości infuzji; jedynie w 3 z 6 grup badanych stosowano dawkowanie wnioskowanej interwencji zgodne z rekomendowanym;
- badania miało charakter skrzyżowany, w obrębie każdej z 6 grup część pacjentów stosowała placebo przez 4 tygodnie – pacjenci Ci następnie byli przestawieni na ublituksymab;
- okres leczenia i obserwacji wynosił około roku, a więc był relatywnie krótki, niemniej jednak chorzy mieli możliwość kontynuacji leczenia w otwartej fazie przedłużonej, z której dostępne są jedynie szacunkowe wyniki;
- niewielka liczba pacjentów leczonych ublituksymabem (N=48), po 8 w każdej z grup;
- głównym punktem końcowym był surogat – odsetek pacjentów z  $\geq 95\%$  redukcją liczby limfocytów B CD19+ w ciągu 2 tygodni po drugiej infuzji ublituksymabu;
- do badania włączano pacjentów z RMS, nie podano odsetka chorych z RRMS, przy czym w praktyce klinicznej większość pacjentów z RMS to osoby z RRMS;
- porównanie z nieodpowiednim komparatorem tj. placebo;
- część wyników przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów leczonych ublituksymabem uczestniczących w badaniu.

**Ograniczenia badania Habek i wsp. 2021 uwzględnionego w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:**

- brak danych na temat dawkowania ublituksymabu – lek ten stosowało jedynie 3 pacjentów, co utrudnia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków;
- w badaniu oceniano trzeciorzędowe punkty końcowe – wpływ terapii DMT na obecność i miano przeciwciał SARS-CoV2;
- do badania włączano pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, przy czym większość stanowiły osoby z RRMS;
- brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ublituksymabu.

**Ograniczenia badania Yepanchintseva i wsp. 2024 uwzględnionego w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:**

- opis pojedynczego przypadku pacjentki z wysoce aktywnym, wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym i COVID-19, leczonej ublituksymabem (brak danych na temat dawkowania; podano tylko jedną dawkę leku).

**Ograniczenia meta-analizy sieciowej Samjoo i wsp. 2023:**

- w zaktualizowanej NMA nie przedstawiono wyników porównania ublituksymabu z komparatorami z zakresu bezpieczeństwa (w referencji **będącej pierwszą wersją NMA, dokonano oceny porównawczej bezpieczeństwa, jednakże ze względu na datę opublikowania, nie uwzględniono w niej badań dla ublituksymabu**);
- 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;
- definicje czasu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności różniły się wielkością podwyższenia wyniku EDSS wymaganego do uznania progresji;
- 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  $\beta$ -1a vs placebo), zostało wykluczone z sieci w ramach analizy głównej, ponieważ komisja NICE uznała to badanie za odstające od innych i pominęła jego wpływ podczas oceny okrelizumabu; w opracowaniu nie przedstawiono wyników porównania ublituksymabu z peginterferonem (jedynie w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki porównania wszystkich DMT, w tym peginterferonu, względem placebo);
- opracowanie obejmowało badania kliniczne trwające do 3 lat (większość około 2 lat), dlatego uzyskane wyniki mogą nie odzwierciedlać wyników długoterminowych.

#### **Ograniczenia meta-analizy sieciowej ICER 2023:**

- celem przeglądu było porównanie ublituksymabu z DMT będącymi przeciwciałami monoklonalnymi oraz DMT podawanymi drogą doustną, w związku z czym nie przeprowadzono porównania ze wszystkimi komparatorami zdefiniowanymi w ramach analizy klinicznej, np. octanem glatirameru, peginterferonem;
- brak jednoznacznie i precyzyjnie określonych kryteriów włączenia badań do NMA;
- w celu stworzenia sieci umożliwiającej porównanie pośrednie ocenianych DMT włączono dodatkowo badania dla interferonów, przy czym nie podano, w jaki sposób były one zidentyfikowane;
- 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/dożylna itp.);
- definicje czasu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności różniły się wielkością podwyższenia wyniku EDSS wymaganego do uznania progresji – problem dotyczył głównie badań dla ofatumumabu, przy czym w analizach wrażliwości przeprowadzono dodatkową analizę z uwzględnieniem danych nieopublikowanych;
- brak możliwości porównania pośredniego ocenianych DMT w zakresie jakości życia czy wyników badania MRI z uwagi na rozbieżne definicje i/lub sposób raportowania tych wyników – przeprowadzono jedynie opisowe omówienie wyników dla ww. punktów końcowych;
- projekty badań i kryteria kwalifikacji pacjentów były stosunkowo podobne, ale między badaniami zaobserwowano niejednorodność w niektórych wyjściowych cechach włączonych grup chorych;
- wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w formie opisowej, nie przeprowadzono NMA.

#### **Ograniczenia pozostałych opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych):**

- Sharma i wsp. 2022 – opracowanie wtórne o charakterze opisowym, brak odnotowania przypadków wystąpienia PML podczas stosowania ublituksymabu, co mogło wynikać z faktu, że ówczesnie podlegał ocenie przez FDA pod kątem rejestracji; w metodyce przeglądu nie założono przeprowadzenia oceny jakości metodologicznej włączonych badań/materiałów;
- Mukhtar i wsp. 2022 – nie przeprowadzono oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego włączonych do meta-analizy badań;
- Kaegi i wsp. 2022 - opracowanie wtórne o charakterze opisowym; przeszukano jedynie jedną bazę danych, a do opracowania włączano badania dotyczące zastosowania przeciwciał anty-CD20 w różnych chorobach o podłożu immunologicznym w tym RRMS;
- Margoni i wsp. 2022 - opracowanie wtórne o charakterze opisowym; przeszukano jedynie jedną bazę danych, nie przeprowadzono oceny jakości metodologicznej włączonych/omówionych badań, brak jasnej listy włączonych badań;
- Cotchett i wsp. 2022, Carlson i wsp. 2024, Ancau i wsp. 2019, Chmielewska i wsp. 2023, Delgado i wsp. 2024 - opracowania wtórne o charakterze opisowym; nie przeprowadzono oceny jakości metodologicznej włączonych/omówionych badań, brak podania konkretnej liczby włączonych i wykluczonych badań.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Nie odnaleziono

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

**Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:**

- brak badań pierwotnych bezpośrednio porównujących ublituksymab z komparatorami innymi niż teryflunomid (ofatumumabem, okrelizumabem, interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, peginterferonem, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, ozanimodem, ponesimodem, kladrybiną), w związku z czym konieczne było oparcie się na wynikach meta-analizy sieciowej (...);
- brak badań obserwacyjnych dla ublituksymabu, co wynika z jego relatywnie niedawnej rejestracji na terenie Unii Europejskiej;
- brak długoterminowych (>2 lat) wyników badań dla ublituksymabu, w analizowanej populacji.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Nie odnaleziono

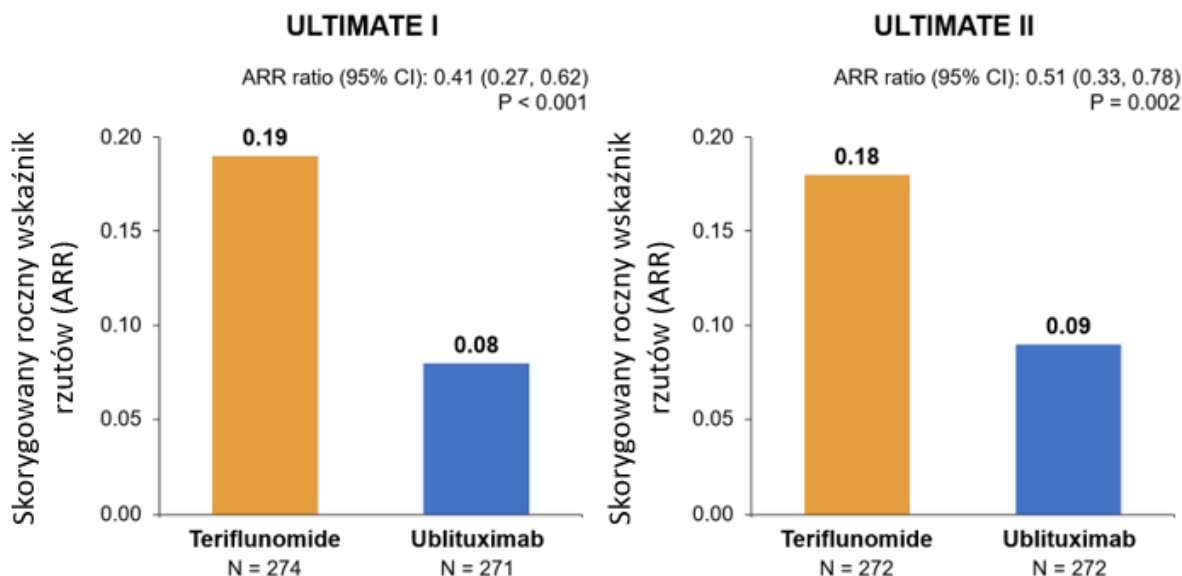
**4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa****4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****Bezpośrednie porównanie UBX vs TERI (badania ULTIMATE I i ULTIMATE II)**

*Roczny wskaźnik rzutów – pierwszorzędowy PK*

Dla pierwszorzędowego PK „roczny wskaźnik rzutów (ARR)”, w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II, dla porównania UTX vs TERI, wykazano IS różnice na korzyść UTX. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności klinicznej UTX vs TERI, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – roczny wskaźnik rzutów (ARR) (populacja ogólna).**

Punkt końcowy	Badanie	UTX (95%CI)	TERI [95%CI]	WMD [95% CI]	RR [95% CI]	Wartość p
Skorygowany roczny wskaźnik rzutów (ARR), średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	ULTIMATE I	0,08 [0,04; 0,14] N=271	0,19 [0,12; 0,28] N=274	-0,11 [-0,21; -0,1]	0,41 [0,27; 0,62]	<0,001
	ULTIMATE II	0,09 [0,05; 0,17] N=272	0,18 [0,11; 0,29] N=272	-0,09 [-0,20; 0,02]	0,51 [0,33; 0,78]	0,002
	Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)			WMD: -0,10 [-0,17; -0,03]		<0,05



Rysunek 1. Porównanie skuteczności klinicznej UTX vs TERI w populacji dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym – roczny wskaźnik rzutów (ARR) w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II

W ramach analizy różnorodnych wariantów oszacowań ARR, w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II, dla porównania UTX vs TERI, wykazano IS różnie na korzyść UTX dla wszystkich ocenianych wariantów ARR. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności klinicznej UTX vs TERI, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – analizy wrażliwości rocznego wskaźnika rzutów (ARR) (populacja ogólna).

Punkt końcowy	Badanie	UTX [95%CI]	TERI [95%CI]	RR [95% CI]	Wartość p
<b>Rzuty potwierdzone przez Panel orzekający o rzucie choroby (IRAP; ang. Independent Relapse Adjudication Panel), w tym w okresie obserwacji</b>					
Skorygowany roczny wskaźnik rzutów (ARR), średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI]	ULTIMATE I	0,070 [0,040; 0,125]	0,180 [0,119; 0,273]	0,390 [0,265; 0,575]	<0,0001
	ULTIMATE II	0,094 [0,054; 0,166]	0,190 [0,122; 0,296]	0,494 [0,331; 0,740]	0,0006
<b>Uwzględnienie wszystkich rzutów zgłoszonych przez uczestników; niezależnie od potwierdzenia</b>					
Skorygowany roczny wskaźnik rzutów [ARR]; średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI]	ULTIMATE I	0,205 [0,133; 0,317]	0,475 [0,359; 0,629]	0,431 [0,299; 0,623]	<0,0001
	ULTIMATE II	0,174 [0,105; 0,288]	0,277 [0,186; 0,411]	0,630 [0,428; 0,928]	<0,0193
<b>Wielokrotne imputacje dla wycofanych uczestników</b>					
Skorygowany roczny wskaźnik rzutów [ARR]; średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI]	ULTIMATE I	0,077 [0,042; 0,138]	0,189 [0,124; 0,287]	0,405 [0,267; 0,616]	<0,0001
	ULTIMATE II	0,090 [0,048; 0,171]	0,181 [0,109; 0,299]	0,500 [0,323; 0,773]	<0,0001

Dla PK „czas do wystąpienia rzutu i odsetek pacjentów z co najmniej jednym rzutem”, dla porównania UTX vs TERI zarówno w badaniach, jak i w ramach meta-analizy, wykazano występowanie IS różnic na korzyść UTX dla wszystkich ocenianych wariantów. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności klinicznej UTX vs TERI, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – czas do wystąpienia rzutu i odsetek pacjentów z co najmniej jednym rzutem (populacja ogólna).**

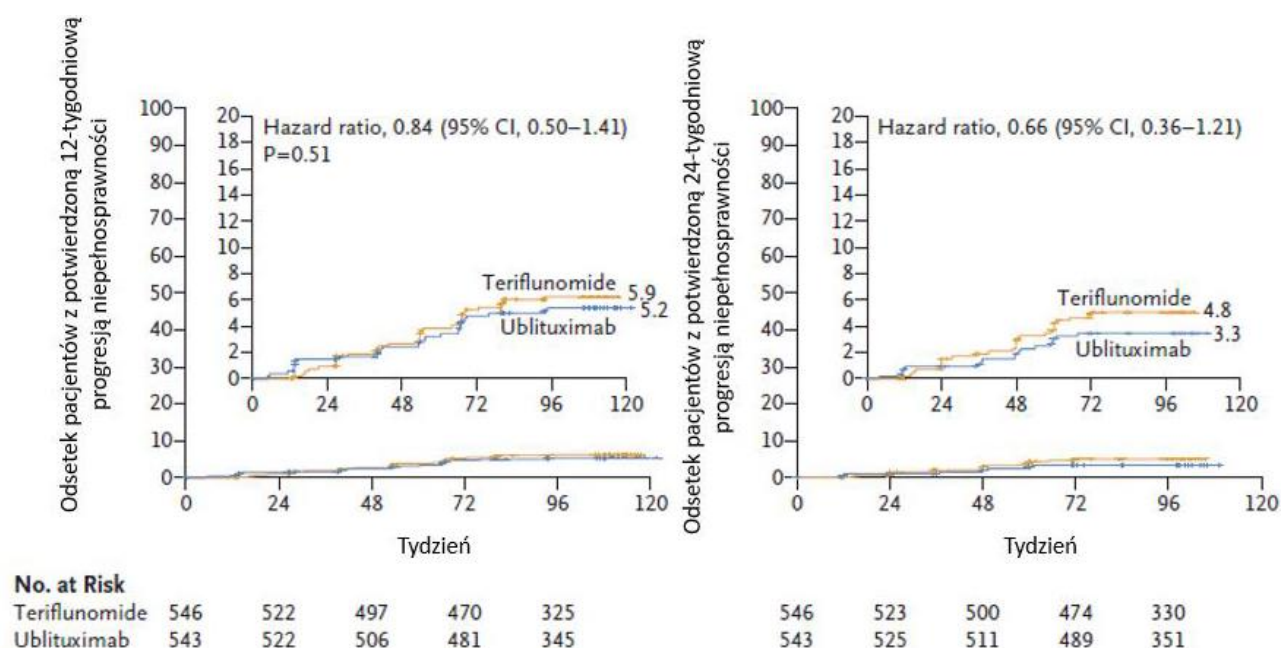
Punkt końcowy	Badanie	UTX (%)	TERI (%)	HR [95% CI]/ RR/RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Pacjenci z co najmniej jednym rzutem potwierdzonym przez Panel orzekający o rzucie choroby (IRAP; ang. Independent Relapse Adjudication Panel), n/N (%)	ULTIMATE I	36/271 (13,3%)	68/274 (24,8%)	HR=0,50 [0,33; 0,75] RR=0,54 [0,37; 0,77]	<b>0,0009</b>	<b>9 [6; 21]</b>
	ULTIMATE II	34/272 (12,5%)	72/272 (26,5%)	HR=0,43 [0,28; 0,65] RR=0,47 [0,33; 0,68]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>8 [5; 14]</b>
	Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)			RR=0,50 [0,39; 0,65]	<b>&lt;0,05</b>	<b>8 [6; 13]</b>
Pacjenci bez rzutu po 96 tygodniach, n/N (%)	ULTIMATE I	235/271 (86,7%)	206/274 (75,2%)	RB=1,15 [1,06; 1,26]	<b>&lt;0,05</b>	<b>9 [6; 21]</b>
	ULTIMATE II	238/272 (87,5%)	200/272 (73,5%)	RB=1,19 [1,10; 1,30]	<b>&lt;0,05</b>	<b>8 [5; 14]</b>
	Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)			RB=1,17 [1,10; 1,24]	<b>&lt;0,05</b>	<b>8 [6; 13]</b>

#### Drugorzędowe punkty końcowe

Dla drugorzędowych PK „potwierdzona progresja niepełnosprawności po 12 i 24 tygodniach”, w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II dla porównania UTX vs TERI, nie wykazano IS różnic. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli i na rysunku.

**Tabela 13. Skuteczność kliniczna UTX vs TERI, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – punkty końcowe związane z progresją niepełnosprawności (populacja ogólna).**

Punkt końcowy	Badanie	UTX (%)	TERI (%)	Parametr [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Potwierdzona progresja niepełnosprawności po 12 tygodniach, n/N (%)	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II	28 (5,2%), N=543	32 (5,9%), N=546	HR=0,84 [0,50; 1,41] RR=0,88 [0,54; 1,43]	0,51	-
Potwierdzona progresja niepełnosprawności po 24 tygodniach, n/N (%)	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II	18/543 (3,3%)	26/546 (4,8%)	HR=0,66 [0,36; 1,21] RR=0,70 [0,39; 1,24]	0,1716	-



Rysunek 2. Porównanie skuteczności klinicznej UTX vs TERI w populacji dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym – potwierdzona progresja niepełnosprawności po 12 i 24 tygodniach, zbiorczo dla badań ULTIMATE I i ULTIMATE II

Dla drugorzędowych PK „Brak dowodów na aktywność choroby pomiędzy 24 a 96 tygodniem” i „Zmiana wyniku w skali Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) do 96 tygodnia”, dla porównania UTX vs TERI w ramach meta-analizy, wykazano występowanie IS różnicy na korzyść UTX. Dla drugorzędowego PK „Pogorszenie wyniku w teście Symbol Digit Modalities (SDMT), do 96 tygodnia” nie wykazano IS różnic dla porównywanych interwencji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna UTX vs TERI, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – punkty końcowe związane z progresją niepełnosprawności (populacja ogólna).

Punkt końcowy	Badanie	UTX (%)	TERI (%)	Parametr [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Brak dowodów na aktywność choroby pomiędzy 24 a 96 tygodniem (NEDA-3), n (%)	ULTIMATE I	121 (44,6%), N=271	41 (15,0%), N=274	OR=5,44 [3,54; 8,38] RB=2,98 [2,20; 4,09]	<0,0001	NNT=4 [3; 4]
	ULTIMATE II	117 (43,0%), N=272	31 (11,4%), N=272	OR=7,95 [4,92; 12,84] RB=3,77 [2,66; 5,42]	<0,0001	NNT=4 [2; 5]
	Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)			RB=3,33 [2,63; 4,21]	<0,05	NNT=4 [3; 4]
Pogorszenie wyniku w teście Symbol Digit Modalities (SDMT), do 96 tygodnia, n (%)	ULTIMATE I	79 (29,2%), N=271	87 (31,8%), N=274	OR=0,87 [0,60; 1,26] RR=0,92 [0,71; 1,18]	>0,05	-
	ULTIMATE II	79 (29,0%), N=272	86 (31,6%), N=272	OR=0,86 [0,60; 1,25] RR=0,92 [0,71; 1,18]	>0,05	-
	Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)			RR=0,92 [0,77; 1,10]	>0,05	-
Zmiana wyniku w skali Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) do 96 tygodnia,	ULTIMATE I	0,47 [0,30; 0,64], (SE=0,0867; SD=1,43) N=271	0,27 [0,10; 0,43], (SE=0,0843, SD=1,40) N=274	% poprawa: 76,3% WMD=0,2 [-0,04; 0,44]	<b>0,0484</b>	nd

Punkt końcowy	Badanie	UTX (%)	TERI (%)	Parametr [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [SE, SD]	ULTIMATE II	0,52 [0,34; 0,70], (SE=0,0918, SD=1,51) N=272	0,28 [0,09; 0,46], (SE=0,0944, SD=1,56) N=272	% poprawa: 89,5% WMD=0,24 [-0,02; 0,50]	<b>0,0171</b>	nd
	Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)			WMD=0,23 [0,04; 0,39]	<b>&lt;0,05</b>	-

Dla pozostałych drugorzędowych PK związanych z progresją niepełnosprawności i brakiem dowodów na aktywność choroby, przeprowadzona meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II wskazuje, iż dla porównania UTX vs. TERI występują IS różnice na korzyść dla UTX dla następujących parametrów:

- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby (NEDA-3) pomiędzy 0 a 96 tygodniem terapii (NNT=4);
- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby (NEDA-4) pomiędzy 24 a 96 tygodniem terapii, przy przyjętej rocznej granicy dla redukcji objętości mózgu wynoszącej odpowiednio 0,4%, 0,8% i 1,2% (odpowiednio NNT=4, NNT=3, NNT=2);
- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby (NEDA-3) pomiędzy 24 a 96 tygodniem terapii, zarówno w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych DMT, a także w subpopulacji pacjentów z początkiem choroby  $\leq 3$  lat przed diagnozą jak i  $>3$  lat przed diagnozą choroby;
- niższe ryzyko wystąpienia rzutu (NNT=9);
- niższe ryzyko wystąpienia zmian GD+ (NNT=3);
- niższe ryzyko wystąpienia nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 (NNT=2);

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów progresją choroby, a także roczną utratą objętości mózgu wynoszącą ponad 0,4%; 0,8% czy 1,2%. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy (tabela 8, str. 60-62)

Analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i II, wykazała brak IS różnic dla porównania UTX vs. TERI w zakresie szybkości przetwarzania informacji (funkcji poznawczych) na podstawie wyniku w teście Symbol Digit Modalities (SDMT), do 96 tygodnia terapii. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15. Skuteczność kliniczna UTX vs TERI, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – dodatkowe punkty końcowe związane z funkcjami poznawczymi (populacja ogólna).**

Punkt końcowy	Badanie	UTX	TERI	WMD [95%CI]	Wartość p
Wyjściowy wynik w teście Symbol Digit Modalities (SDMT), do 96 tygodnia, średnia (SD)	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II	49,2 (14,09), N=542	49,2 (14,00), N=545	0,0 [-1,45; 1,45]	>0,05
Wynik w teście Symbol Digit Modalities (SDMT), do 96 tygodnia, średnia (SD)		53,6 (14,1), N=493	52,5 (14,0) N=490	1,10 [-0,66; 2,86]	>0,05

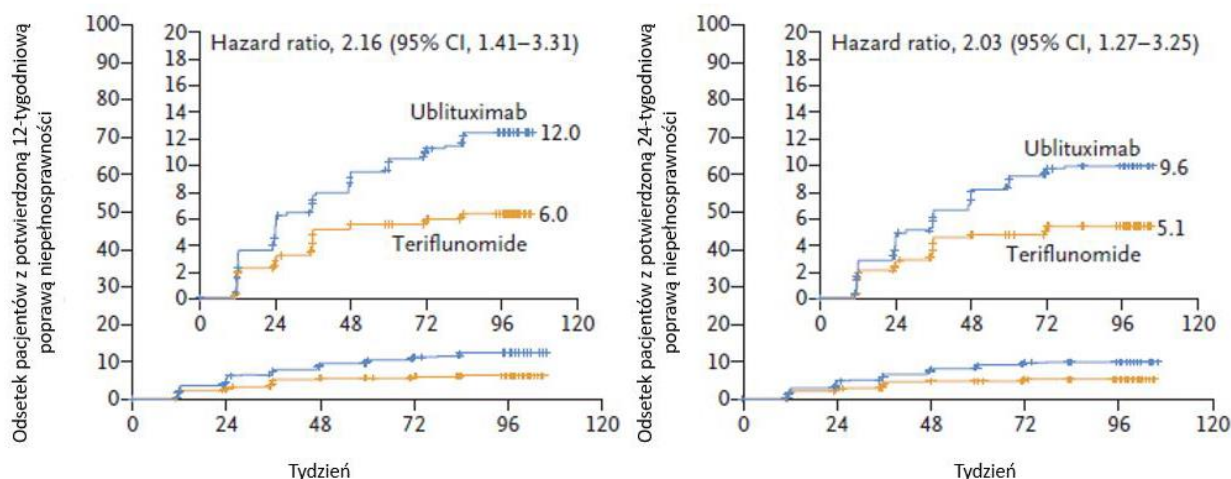
Dla pozostałych drugorzędowych PK związanych z poprawą (regresją) niepełnosprawności (populacja ogólna), przeprowadzona meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II wskazuje, iż dla porównania UTX vs. TERI występują IS różnice na korzyść dla UTX dla następujących parametrów:

- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej 12-tygodniowej poprawy niepełnosprawności (NNT=17), w tym w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych DMT;
- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej 24-tygodniowej poprawy niepełnosprawności (NNT=23);
- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku w skali EDSS o  $>1$  punkt (NNT=17);



- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania stabilizacji wyniku w skali EDSS (NNT=10);
- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania jakiegokolwiek poprawy wyniku w skali EDSS (NNT=21);
- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania jakiegokolwiek poprawy wyniku w skali EDSS, bez progresji (NNT=20);
- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania stabilizacji lub poprawy wyniku w skali EDSS, bez progresji (NNT=10);
- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy funkcji pęcherza, funkcji czuciowych, w skali EDSS;
- poprawa sprawności rąk w teście 9-dołkowym, w tym poprawą o  $\geq 20\%$  (NNT=17), i poprawą o  $\geq 5$  sekund (NNT=20);
- poprawa wyniku z 25-stopowym teście marszu (tylko w badaniu ULTIMATE I, w badaniu ULTIMATE II – brak różnic pomiędzy grupami).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów z wynikiem w skali EDSS  $\leq 2$  po 96 tygodniach terapii jak również w zakresie zmiany wyniku w teście PASAT (ang. Paced Auditory Serial Addition Test). Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy (tabela 10, str. 63-65) i na poniższym rysunku.



#### No. at Risk

Teriflunomide	546	514	485	470	328	546	515	488	474	331
Ublituximab	543	508	475	451	317	543	512	482	458	325

**Rysunek 3. Porównanie skuteczności klinicznej UTX z TERI w populacji dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym – potwierdzona poprawa niepełnosprawności po 12 i 24 tygodniach, zbiorczo w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II**

Podczas indywidualnych wizyt zaobserwowano IS poprawę w grupie UTX w porównaniu z TERI w zakresie punktacji EDSS (tygodnie 48–96), dla skali funkcjonalnej jelit/pęcherza (tygodnie 24–96), oceny czuciowej (tygodnie 48–96), mózdzku (tygodnie 48, 84, 96), funkcji mózgowych/umysłowych (tygodnie 48, 72, 84) oraz funkcji chodzenia i piramidalnych (tydzień 96).

Wśród pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali EDSS  $\geq 2,0$  poprawę punktów EDSS po 96 tygodniach dla porównania UTX vs TERI, zaobserwowano odpowiednio u:

- o 1,0 pkt. EDSS: 12,6% vs 7,0%;
- o 1,5 pkt. EDSS: 6,2% vs. 2,2%;
- o 2,0 pkt. EDSS: 3,0-% vs. 1,1%.

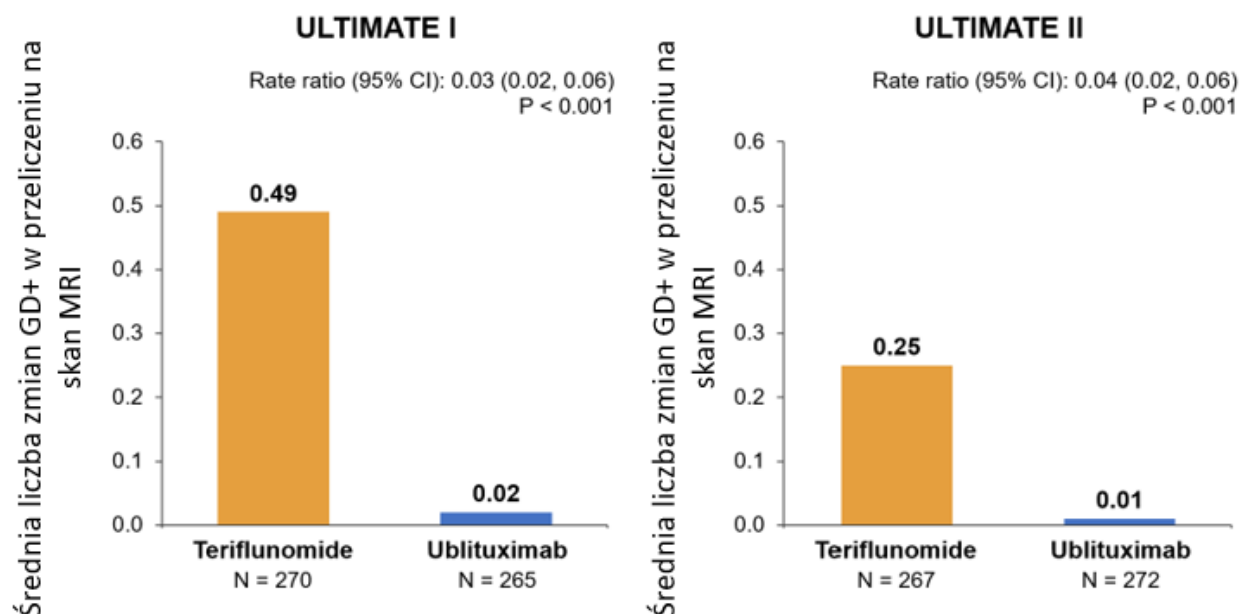
#### Drugorzędowe punkty końcowe związane z wynikami rezonansu magnetycznego

Przeprowadzona meta-analiza badań ULTIMATE I i II, dla porównania UTX vs TERI wykazała na korzyść grupy leczonej UTX, IS:

- mniejszą liczbę nowych zmian GD+;

- mniejszą liczbę nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 w przeliczeniu na skan, w czasie 96 tygodni terapii.
- niższą objętością hipointensywnych zmian w sekwencji T1;
- niższą procentową redukcją objętości wzgórza w 96 tygodniu terapii.

Nie wykazano IS różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie zmiany objętości mózgu do 96 tygodnia terapii. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy (tabele 11 i 12, str 67-69) i na poniższym rysunku.



Rysunek 4. Porównanie skuteczności klinicznej UTX vs TERI w populacji dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym – średnia liczba zmian GD+ w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II

#### Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzono jako analiza post-hoc łącznie dla badań ULTIMATE I i ULTIMATE II (ublituksymab, N=543; teryflunomid, N=546). Jakość życia oceniano za pomocą: kwestionariusza MSQOL-54 (ang. Multiple Sclerosis Quality of Life-54) i 36-elementowym kwestionariuszem (SF-36; ang. Short Form-36). Analizę zmian w stosunku do wartości wyjściowych przeprowadzono dla tygodniach: 24, 48, 96 i oceniano na podstawie danych z wszystkich punktów czasowych, względem wartości wyjściowej, stosując powtarzane pomiary w modelu mieszanym.

Zbiorcza analiza wyników badań ULTIMATE I i II, wskazuje, że stosowanie UTX vs TERI w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z IS lepszą ogólną jakością życia ocenianą w kwestionariuszu MSQOL-54, w tym w zakresie: zdrowia fizycznego, psychicznego, ograniczenia pełnionych ról w aspekcie fizycznym, zdrowia psychicznego, zmiany jakości zdrowia, energii.

Nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami w zakresie następujący PK ocenianych w kwestionariuszu MSQOL-54: ograniczenia pełnionych ról w aspekcie emocjonalnym, funkcji poznawczych, dobrostanu psychicznego, percepcji zdrowia, dystresu zdrowotnego, bólu, satysfakcji z funkcji seksualnych, funkcjonowania seksualnego i społecznego. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 16. Skuteczność kliniczna UTX vs TERI, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – zmiana jakości życia w 96 tygodniu względem wartości wyjściowych, oceniana w kwestionariuszu Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54).**

Punkt końcowy	UTX	TERI	WMD [95%CI]	Wartość p
Ogólna jakość życia; średnia [punkty]	1,2	-0,1	1,3	<0,05
Zdrowie fizyczne [złożone]; średnia [punkty]	1,9	-0,7	2,6	<0,05
Zdrowie psychiczne [złożone], średnie [punkty]	2,8	0,5	2,3	<0,05
Ograniczenia pełnionych ról w aspekcie fizycznym, średnia [punkty]	3,7	-1,7	5,4	<0,05
Ograniczenia pełnionych ról w aspekcie emocjonalnym, średnia [punkty]	2,4	-1,1	3,5	>0,05
Zdrowie fizyczne, średnia [punkty]	2,0	-1,5	2,5	<0,05
Zmiana w zdrowiu, średnia [punkty]	17,2	12,4	4,8	<0,05
Funkcje poznawcze, średnia [punkty]	0,5	-1,0	1,5	>0,05
Dobrostan psychiczny, średnia [punkty]	3,5	2,3	1,2	>0,05
Energia, średnia [punkty]	2,1	0,1	2,0	<0,05
Percepcja zdrowia, średnia [punkty]	0,7	-0,4	1,1	>0,05
Dystres zdrowotny, średnia [punkty]	4,4	2,2	2,2	>0,05
Ból, średnia [punkty]	-2,6	-3,3	-0,7	>0,05
Satysfakcja z funkcji seksualnych, średnia [punkty]	-3,5	-3,2	-0,3	>0,05
Funkcjonowanie seksualne, średnia [punkty]	-4,1	-4,9	0,8	>0,05
Funkcjonowanie społeczne, średnia [punkty]	0,3	-1,1	1,4	>0,05

Zbiorcza analiza wyników badań ULTIMATE I i II, wskazuje, że stosowanie UTX vs TERI w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z IS lepszą ogólną jakością życia ocenianą w kwestionariuszu SF-36, w tym w zakresie: komponenty dotyczącej zdrowia fizycznego, funkcjonowania fizycznego czy pełnienia ról w aspekcie fizycznym.

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w zakresie następujących aspektów ocenianych w kwestionariuszu SF-36: komponenty dotyczącej zdrowia psychicznego, bólu ciała, ogólnego stanu zdrowia, zdrowia psychicznego, pełnienia ról w aspekcie emocjonalnym, funkcjonowania społecznego i witalności. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17. Skuteczność kliniczna UTX vs. TERI, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – zmiana jakości życia w 96 tygodniu względem wartości wyjściowych, oceniana w kwestionariuszu SF-36.**

Punkt końcowy	UTX	TERI	WMD [95%CI]	Wartość p
Komponenta dotycząca zdrowia fizycznego [łącznie], średni	0,1	-1,0	1,1	<b>0,01</b>
Komponenta dotycząca zdrowia psychicznego [łącznie], średnia	1,6	1,0	0,6	0,28
Ból ciała, średnia	-1,1	-1,5	0,4	0,43
Stan zdrowia ogólnie, średnia	0,4	-0,1	0,5	0,23
Zdrowie psychiczne, średnia	2,0	1,3	0,7	0,22
Funkcjonowanie fizyczne, średnia	0,8	-0,6	1,4	<b>0,001</b>
Pełnienie ról – aspekt emocjonalny, średnia	0,8	-0,3	1,1	0,12
Pełnienie ról – aspekt fizyczny, średnia	1,0	-0,5	1,5	<b>0,01</b>
Funkcjonowanie społeczne, średnia	0,6	0,2	0,4	0,42
Witalność, średnia	1,2	0,3	0,9	0,06

### **Faza przedłużona badań ULTIMATE I i II (abstrakt konferencyjny Cree 2024)**

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej dla długoterminowej przedłużonej fazy badania dotyczącego długoterminowego zastosowania UTX w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.

Tabela 18. 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-UBL, N=429
<b>Roczny wskaźnik rzutów (ARR)</b>		
ARR [95% CI] w pierwszym roku OLE	0,053	Redukcja ARR o -58,4% Współczynnik ryzyka [95% CI]: 0,416 [0,289, 0,599], p<0,0001
ARR [95% CI] w drugim roku OLE	0,032	0,048
ARR [95% CI] w trzecim roku OLE	0,020	0,045
<b>Potwierdzona 24-tygodniowa progresja niepełnosprawności (CDP)</b>		
CDP w pierwszym roku OLE, %	4,8%	9,7%
Wartość p dla porównania między grupami: 0,0038		
CDP w drugim roku OLE, %	7,4%	11,9%
Wartość p dla porównania między grupami: 0,0239		
CDP w drugim roku OLE, %	8,0%	14,3%
Wartość p dla porównania między grupami: 0,0032		
<b>Potwierdzona 24-tygodniowa poprawa niepełnosprawności (CDI)</b>		
CDI w pierwszym roku OLE, %	13,1%	8,3%
Wartość p dla porównania między grupami: 0,0143		
CDI w drugim roku OLE, %	15,0%	10,3%
Wartość p dla porównania między grupami: 0,0290		
CDI w trzecim roku OLE, %	17,0%	12,2%
Wartość p dla porównania między grupami: 0,0382		

### Wyniki opracowań wtórnych

Przeglądy systematyczne z meta-analizą (Samjoo i wsp. 2023, ICER 2023)

#### **Samjoo 2023**

##### *Metodologia*

Celem badania wtórnego Samjoo 2023 było porównanie skuteczności zarejestrowanych przez EMA i/lub FDA terapii modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying therapies, DMT), w tym: alemtuzumabu, kladrybiny, fumaranu dimetylu, fumaranu diroksymelu, fingolimodu, octanu glatirameru, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, mitoksantronu, natalizumabu, okrelizumabu, ofatumumabu, ozanimodu, peginterferonu beta-1a, ponesimodu, siponimodu i teryflunomidu, w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego. W publikacji uwzględniono również niezarejestrowane wcześniej terapie, takie jak ublituksymab. Pierwotne przeszukanie baz danych przeprowadzono w grudniu 2019 roku, a następnie dokonano aktualizacji przeglądu w marcu 2022 roku.

Z NMA wykluczano badania, w których >25% pacjentów cierpiało na wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane bez aktywności rzutowej, pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane lub zespół izolowany klinicznie (w większości włączonych badań uczestniczyli tylko pacjenci z RRMS, lub stanowili oni zdecydowaną większość pacjentów).

Do NMA włączono 41 badań (w tym 39 w analizie ARR, 28 badań w analizie 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności i 25 w analizie 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności). Uwzględnione publikacje zostały opublikowane w latach 1987–2022, większość z nich była badaniami III fazy, podwójnie zaślepionymi i wieloośrodkowymi, przeprowadzonymi w układzie grup równoległych. Okres obserwacji dla raportowanych wyników we włączonych badaniach wynosił od 48 tygodni do >3 lat.

Populacje pacjentów w uwzględnionych badaniach były podobne we wszystkich RCT pod względem: przedziału wiekowego, postaci SM, wyjściowego wyniku EDSS, historii rzutów i ich ostatniego występowania. We wszystkich włączonych RCT wykazano niejednorodność dla następujących cech wyjściowych: czas od pierwszych objawów SM, liczba zmian GD+, objętość zmian w obrazach T2 i odsetek pacjentów, którzy stosowali wcześniej DMT.

Dla każdej interwencji obliczono ponadto wartość SUCRA (wartość 1 oznacza, że dane leczenie jest najlepsze lub 0, gdy jest pewne, że dane leczenie jest najgorsze) i p-best (prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną). Do analizy podstawowej wykorzystano modele efektów losowych.

##### *Wyniki*

### Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

W ramach NMA wykazano, iż stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z IS redukcją rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu do następujących komparatorów dodatkowych:

- interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
- interferonu beta-1b podawanego podskórnio, 250 µg co dwa dni;
- teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
- octanu glatirameru podawanego podskórnio, 40 mg trzy razy w tygodniu;
- interferonu beta-1a podawanego podskórnio, 44 µg trzy razy w tygodniu;
- octanu glatirameru podawanego podskórnio, 20 mg raz dziennie;
- fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
- placebo.

W ramach NMA wykazano, iż stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z brakiem IS redukcji rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu do:

- głównych komparatorów:
  - ofatumumabu podawanego podskórnio, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - kladrybiny podawanej doustnie 3,5 mg / kg;
  - ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy (tabela nr 20, str. 98-99).

Spśród komparatorów, prawdopodobieństwo, że UTX jest najskuteczniejszą metodą leczenia w odniesieniu do ARR wyniosło 21% (średni wynik *p-best*). Był to drugi wynik po ofatumumabie (23%). Wartość SUCRA dla UTX wyniosła 87%, i również był to drugi wynik ofatumumabie (wartość SUCRA 90%). W poniższej tabeli przedstawiono Ranking SCURA oraz wynik *p-best* ocenianych terapii w zakresie ARR.

**Tabela 19. Prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną w zakresie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla ublituksymabu oraz komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego**

Komparator	Średnia wartość SUCRA (%)	Średni wynik <i>p-best</i> (%)
Ofatumumab	90%	23%
Ublituksymab	<b>87%</b>	<b>21%</b>
Okrelizumab	81%	3%
Kladrybina 3,5 mg	66%	1%
Ozanimod	65%	0%
Ponesimod	58%	0%
Fumaran dimetylu	54%	0%
Octan glatirameru, 20 mg	36%	0%
Interferon beta-1a (podskórnio), 44 µg	35%	0%
Octan glatirameru, 40 mg	32%	0%
Teryflunomid, 14 mg	30%	0%
Interferon beta-1b (podskórnio)	20%	0%
Interferon beta-1a (domięśniowo)	14%	0%

### 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-3)

W ramach NMA wykazano, iż stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z brakiem IS zakresie czasu do potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (niezależnie od zastosowanej definicji) w porównaniu do:

- głównych komparatorów:
  - ofatumumabu podawanego podskórnie, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - kladrybiny podawanej doustnie 3,5 mg / kg;
  - ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie;
  - ointerferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
  - interferonu beta-1b podawanego podskórnie, 250 µg co dwa dni;
  - teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a podawanego podskórnie, 44 µg trzy razy w tygodniu;
  - octanu glatirameru podawanego podskórnie, 20 mg raz dziennie;
  - fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
  - placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy (tabela nr 22, str. 103).

Spośród komparatorów, prawdopodobieństwo, że UTX jest najskuteczniejszą metodą leczenia w odniesieniu do CDP-3 wyniosło 6-7% (średni wynik *p-best*), i był to trzeci wynik po okrelizumabie (37%-43%) i ofatumumabie (20-30%). Wartość SUCRA dla UTX wyniosła 63% i było to czwarty wynik po okrelizumabie (wartość SUCRA 92-93%), ofatumumabie (wartość SUCRA 87-90%) oraz ponesimodzie (wartość SUCRA 65-66%). W poniższej tabeli przedstawiono Ranking SCURA oraz wynik *p-best* ocenianych terapii w zakresie CDP-3.

**Tabela 20. Prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną w zakresie 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3) dla ublituksymabu oraz komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego**

Komparator	Kryteria „wstępnie zdefiniowane”		Kryteria „dostosowane do EDSS”	
	Średnia wartość SUCRA (%)	Średni wynik <i>p-best</i> (%)	Średnia wartość SUCRA (%)	Średni wynik <i>p-best</i> (%)
Ofatumumab	87%	20%	90%	30%
Ublituksymab	<b>63%</b>	<b>7%</b>	<b>63%</b>	<b>6%</b>
Okrelizumab	93%	43%	92%	37%
Kladrybina 3,5 mg	50%	1%	52%	1%
Ozanimod	34%	0%	35%	0%
Ponesimod	66%	3%	65%	3%
Fumaran dimetylu	53%	0%	53%	0%
Octan glatirameru, 20 mg	33%	0%	32%	0%
Interferon beta-1a (podskórnie), 44 µg	54%	0%	52%	0%
Teryflunomid, 14 mg	46%	0%	45%	0%
Interferon beta-1b (podskórnie)	31%	0%	31%	0%
Interferon beta-1a (domięśniowo)	26%	0%	27%	0%

### 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-6)

W ramach NMA wykazano, iż stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z brakiem IS różnic w zakresie czasu do potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (niezależnie od zastosowanej definicji) w porównaniu do:

- głównych komparatorów:
  - ofatumumabu podawanego podskórnio, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - kladrybiny podawanej doustnie 3,5 mg / kg;
  - ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie;
  - ointerferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
  - interferonu beta-1b podawanego podskórnio, 250 µg co dwa dni;
  - teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a podawanego podskórnio, 44 µg trzy razy w tygodniu;
  - octanu glatirameru podawanego podskórnio, 20 mg raz dziennie;
  - fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
  - placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy (tabela nr 24, str. 106).

Spośród komparatorów, prawdopodobieństwo, że UTX jest najskuteczniejszą metodą leczenia w odniesieniu do CDP-6 wyniosło 17-19% w zależności od definicji punktu końcowego (średni wynik *p-best*) i był to najwyższy wynik przed ofatumumabem (6-15%) i okrelizumabem (12-15%). Wartość SUCRA dla UTX wyniosła 70-72%, i był to trzeci wynik po okrelizumabie (wartość SUCRA 77-79%) i ofatumumabie (wartość SUCRA 72-80%). W poniższej tabeli przedstawiono Ranking SCURA oraz wynik *p-best* ocenianych terapii w zakresie CDP-6.

**Tabela 21. Prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną w zakresie 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-6) dla ublituksymabu oraz komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego**

Komparator	Kryteria „wstępnie zdefiniowane”		Kryteria „dostosowane do EDSS”	
	Średnia wartość SUCRA (%)	Średni wynik <i>p-best</i> (%)	Średnia wartość SUCRA (%)	Średni wynik <i>p-best</i> (%)
Ofatumumab	72%	6%	80%	15%
Ublituksymab	<b>70%</b>	<b>17%</b>	<b>72%</b>	<b>19%</b>
Okrelizumab	79%	15%	77%	12%
Kladrybina 3,5 mg	70%	8%	70%	6%
Ozanimod	15%	0%	14%	0%
Ponesimod	50%	2%	51%	2%
Fumaran dimetylu	50%	0%	49%	0%
Octan glatirameru, 20 mg	34%	0%	32%	0%
Interferon beta-1a (podskórnio), 44 µg	34%	0%	30%	0%
Teryflunomid, 14 mg	32%	0%	33%	0%
Interferon beta-1a (domięśniowo) 30 µg	44%	0%	43%	0%

### ICER 2023

#### Metodologia

Celem badania wtórnego ICER 2023 było porównanie skuteczności i efektywności kosztowej 13 terapii modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying therapies, DMT), w tym przeciwciał monoklonalnych takich jak: natalizumab, **ofatumumab**, **okrelizumab**, rytuksymab, **ublituksymab**, oraz terapii doustnych: **fumaranu dimetylu**, fumaranu diroksymelu, fumaranu monometylu, fingolimodu, **ozanimodu**, **ponesimodu**, siponimodu, **teryflunomidu**, w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego. Dokonano przede wszystkim porównania ublituksymabu względem ww. DMT, a także porównań poszczególnych klas DMT pomiędzy sobą. Przeszukanie baz danych przeprowadzono w listopadzie 2022 roku.

W większości włączonych badań uczestniczyli tylko pacjenci z RRMS lub stanowili oni zdecydowaną większość pacjentów. Spośród 22 zidentyfikowanych badań, dwa badania (ASCEND [natalizumab vs placebo] i EXPAND [siponimod vs placebo]) przeprowadzono z udziałem pacjentów z SPMS, natomiast pozostałych 20 badań przeprowadzono z udziałem większości pacjentów z RRMS ( $\geq 90\%$  populacji badania). Ponadto pacjenci w badaniach ASCEND i EXPAND byli starsi (średni wiek: 47–48 lat) i mieli wyższy EDSS (średnia EDSS: 5,4–6,5) w porównaniu z innymi badaniami (średni wiek: 35–38; średnia EDSS: 1,5– 2,7). Dlatego wykluczono te dwa badania z NMA.

W przypadku NMA dla potwierdzonej progresji niepełnosprawności brak było danych z dwóch ważnych badań (TENERE [teryflunomid vs interferon beta-1a 44  $\mu\text{g}$ ] i TRANSFORMS [fingolimod vs interferon beta-1a 30  $\mu\text{g}$ ]), które łączyły okrelizumab (OPERA I i II: okrelizumab vs interferon beta-1a 44  $\mu\text{g}$ ) i ozanimod (SUNBEAM: ozanimod vs interferon beta-1a 30  $\mu\text{g}$ ) z resztą sieci dla rocznego wskaźnika rzutów. W związku z tym wprowadzono dwa badania interferonów (PRISMS: interferon beta-1a 44  $\mu\text{g}$  vs placebo i BRAVO: interferon beta-1a 30  $\mu\text{g}$  vs placebo), aby umożliwić połączenie badań dla okrelizumabu i ozanimodu z resztą sieci za pośrednictwem placebo, dla potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP). Charakterystyka pacjentów i definicje wyników wszystkich badań uwzględnionych w NMA uznano za wystarczająco podobne

Do NMA włączono 23 badania i uwzględniono w niej następujące PK: ARR (na podstawie 20 badań), CDP-3 (na podstawie 18 badań) i CDP-6 (na podstawie 18 badań). Do analizy podstawowej wykorzystano modele efektów losowych.

## Wyniki

### Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

W ramach NMA wykazano, iż stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z IS redukcją rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu do następujących komparatorów dodatkowych:

- Interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30  $\mu\text{g}$  raz w tygodniu;
- teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
- fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
- placebo.

W ramach NMA wykazano, iż stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z brakiem IS redukcji rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu do:

- głównych komparatorów:
  - ofatumumabu podawanego podskórnym, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a, podawanego podskórnym w dawce 44  $\mu\text{g}$ .

Spośród analizowanych w AKL technologii, UTX zajął drugie miejsce po ofatumumabie w zakresie redukcji ARR (na podstawie oszacowanego w publikacji RR). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 22. Porównanie skuteczności UTX względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – roczny wskaźnik rzutów**

Komparator vs UTX	Porównanie względem UTX	Wartość p
Komparatory główne dla UTX, mediana RR [95%CI]		
Ofatumumab	0,97 [0,65; 1,45]	>0,05
Okrelizumab	0,90 [0,58; 1,43]	>0,05
Komparatory dodatkowe dla UTX, mediana RR [95%CI]		
Interferon beta-1a (domięśniowo) 30 µg	0,431 [0,17; 0,54]	<0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,46 [0,34; 0,61]	<0,05
Interferon beta-1a (podskórnie), 44 µg	0,55 [0,26; 1,16]	>0,05
Fumaran dimetylu	0,57 [0,36; 0,85]	<0,05
Ozanimod	0,54 [0,29; 1,01]	>0,05
Ponesimod	0,67 [0,44; 1,01]	>0,05
Placebo	0,30 [0,21; 0,44]	<0,05

**3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-3)**

W ramach NMA wykazano, iż stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z brakiem IS różnic w zakresie czasu do potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:

- głównych komparatorów:
  - ofatumumabu podawanego podskórnie, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
  - teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a podawanego podskórnie, 44 µg trzy razy w tygodniu;
  - fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
  - placebo.

Spośród analizowanych w AKL technologii, UTX zajął trzecie miejsce po ofatumumabie i okrelizumabie w zakresie redukcji ryzyka potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 23. Porównanie skuteczności UTX względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności**

Komparator vs UTX	Porównanie względem UTX	Wartość p
Komparatory główne dla UTX, mediana RR [95%CI]		
Ofatumumab	0,79 [0,39; 1,53]	>0,05
Okrelizumab	0,64 [0,26; 1,56]	>0,05
Komparatory dodatkowe dla UTX, mediana RR [95%CI]		
Interferon beta-1a (domięśniowo), 30 µg	0,78 [0,34; 1,82]	>0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,84 [0,47; 1,51]	>0,05
Interferon beta-1a (podskórnie), 44 µg	0,94 [0,41; 2,13]	>0,05
Fumaran dimetylu	0,84 [0,40; 1,78]	>0,05
Ozanimod	0,82 [0,32; 2,11]	>0,05
Ponesimod	1,01 [0,47; 2,07]	>0,05
Placebo	0,57 [0,30; 1,13]	>0,05

### 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-6)

W ramach NMA wykazano, iż stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z brakiem IS różnic w zakresie czasu do potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:

- głównych komparatorów:
  - ofatumumabu podawanego podskórnie, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
  - teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a podawanego podskórnie, 44 µg trzy razy w tygodniu;
  - fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
  - placebo.

Spośród analizowanych w AKL technologii, UTX zajął trzecie miejsce po ofatumumabie i okrelizumabie w zakresie redukcji ryzyka potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24. Porównanie skuteczności UTX względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności**

Komparator vs UTX	Porównanie względem UTX	Wartość p
Komparatory główne dla UTX, mediana RR [95%CI]		
<b>Ofatumumab</b>	1,02 [0,47; 2,23]	>0,05
<b>Okrelizumab</b>	0,77 [0,28; 2,06]	>0,05
Komparatory dodatkowe dla UTX, mediana RR [95%CI]		
<b>Interferon beta-1a (domięśniowo) 30 µg</b>	0,72 [0,28; 1,87]	>0,05
<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	0,66 [0,33; 1,32]	>0,05
<b>Interferon beta-1a (podskórnie), 44 µg</b>	0,78 [0,32; 1,96]	>0,05
<b>Fumaran dimetylu</b>	0,75 [0,31; 1,78]	>0,05
<b>Ozanimod</b>	0,50 [0,17; 1,54]	>0,05
<b>Ponesimod</b>	0,78 [0,34; 1,84]	>0,05
<b>Placebo</b>	0,52 [0,24; 1,15]	>0,05

Przeglądy systematyczne bez meta-analizy (Sharma i wsp. 2022, Kaegi i wsp. 2022, Margoni i wsp. 2022, Cotchett i wsp. 2022, Carlson i wsp. 2024, Ancau i wsp. 2019, Chmielewska i wsp. 2023 oraz Delgado i wsp. 2024).

#### Metodologia

Celem odnalezionych przeglądów systematycznych o charakterze opisowym (bez meta-analizy) było omówienie mechanizmów działania i efektywności przeciwciał monoklonalnych anty-CD20, w tym ublituksymabu, ofatumumabu i okrelizumabu, w leczeniu stwardnienia rozsianego oraz różnych schorzeń o podłożu immunologicznym. Jakość metodologiczną wszystkich ww. opracowań oceniono jako krytycznie niską w skali AMSTAR 2, głównie z uwagi na brak wyraźnego stwierdzenia, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i brak oceny jakości metodologicznej włączonych badań w odpowiedniej skali.

„W ciągu ostatnich lat nastąpiła radykalna ewolucja kilku kluczowych koncepcji patofizjologii immunologicznej stwardnienia rozsianego i leczenia tej choroby. Wyniki najnowszych badań wskazują na kluczową rolę limfocytów B w wywoływaniu stwardnienia rozsianego, co oznacza przejście od tradycyjnego poglądu na aktywność stwardnienia rozsianego, w którym w dużej mierze pośredniczą komórki T, do poglądu, że procesy patologiczne

związane ze stwardnieniem rozsianym obejmują dwukierunkowe interakcje między kilkoma typami komórek odpornościowych, w tym limfocytami B obwodowymi jak i w ośrodkowym układzie nerwowym”.

„Wykazanie dużej skuteczności i dobrego profilu bezpieczeństwa selektywnych terapii niszczących limfocyty B (takich jak przeciwciała monoklonalne anty-CD20) znacznie rozszerzyło gamę opcji terapeutycznych dla pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.”

„Przeciwciała anty-CD20 są skutecznymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu RRMS. W RRMS dopuszczone do obrotu przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (rytuksymab, okrelizumab i ofatumumab) konsekwentnie prowadzą do radykalnego zmniejszenia liczby rzutów klinicznych i aktywności choroby w badaniu MRI, wraz ze znacznym ograniczeniem progresji niepełnosprawności. Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa tej klasy leków związane są z immunogennością i obejmują reakcje związane z wlewem lub wstrzyknięciem, rozwój hipogammaglobulinemii (prowadzącej do zwiększonego ryzyka infekcji i nowotworów złośliwych) oraz zmniejszoną odpowiedź na szczepionki. Skuteczną strategią łagodzenia tego ryzyka może być zbadanie alternatywnych dawek/schematów dawkowania”

Wyniki badań RCT ULTIMATE I i II zostały uwzględnione w 4 najnowszych publikacjach, w 4 starszych uwzględniono wyniki badania II fazy RMS-201.

W przeglądach systematycznych wskazano UTX jako cenną opcję terapeutyczną w leczeniu RRMS. Wyniki przeprowadzonej meta-analizy badań ULTIMATE I i ULTIMATE II wskazują, że stosowanie UTX w porównaniu z TERI, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego wiąże się z IS:

- niższym rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR);
- niższą liczbą zmian GD+;
- niższą liczbą nowych lun nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;
- większą (3,3-krotnie) szansą na uzyskanie braku aktywności choroby (NEDA).

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Bezpośrednie porównanie UBX vs TERI (badania ULTIMATE I i ULTIMATE II)

W ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono:

- z badania ULTIMATE I: 273 pacjentów z grupy UTX i 275 z grupy TERI;
- z badania ULTIMATE II: 272 pacjentów z grupy UTX i 273 z grupy TERI.

W ramach meta-analiza badań ULTIMATE I i II wykazano, iż stosowanie UTX w porównaniu z TERI w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, przez okres 96 tyg., wiąże się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$  stopniu nasilenia (NNH=13);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (NNH=28), [w badaniu ULTIMATE II różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie];
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=28), [w poszczególnych badaniach ULTIMATE I i II, różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie]

W ramach meta-analiza badań ULTIMATE I i II wykazano, iż stosowanie UTX w porównaniu z TERI w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, przez okres 96 tyg., wiąże się z IS brakiem różnic w ryzyku wystąpienia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- infekcji;
- ciężkich infekcji [w badaniu ULTIMATE I wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko po zastosowaniu UTX (NNH=30)];
- nowotworów złośliwych;
- zgonu

W grupie UTX odnotowano trzy zgony – w wyniku: zapalenia płuc, zapalenia mózgu po odrze i zapalenia jajowodów po ciąży pozamacicznej.

Większość infekcji była związana z drogami oddechowymi i miała nasilenie 1. lub 2. stopnia. Nie odnotowano przypadków infekcji oportunistycznych jak również przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii.

Wszystkie poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością <2% w którejkolwiek z grup w badaniu ULTIMATE I, i ULTIMATE II. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania UTX vs TERI, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ogólny profil bezpieczeństwa.**

Punkt końcowy, n/N (%)	Badanie	UTX	TERI	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNH [95% CI]
<b>Zdarzenia niepożądane <math>\geq</math>3 stopnia nasilenia</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II	116/545 (21,3%)	77/548 (14,1%)	1,51 [1,17; 1,97]	<0,05	13 [8; 36]
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>	ULTIMATE I	18/273 (6,6%)	2/275 (0,7%)	9,07 [2,37; 34,96]	<0,05	17 [10; 32]
	ULTIMATE II	5/272 (1,8%)	2/273 (0,7%)	2,51 [0,57; 11,15]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				5,78 [2,01; 16,61]	<0,05	28 [17; 56]
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	ULTIMATE I	31/273 (11,4%)	19/275 (6,9%)	1,64 [0,96; 2,82]	>0,05	-
	ULTIMATE II	28/272 (10,3%)	21/273 (7,7%)	1,34 [0,79; 2,29]	>0,05	-
	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II	59/545 (10,8%)	40/548 (7,3%)	1,48 [1,01; 2,17]	<0,05	28 [14; 809]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				1,48 [1,01; 2,18]	<0,05	28 [14; 809]

Najczęstsze zdarzenia niepożądane, raportowane u co najmniej 10% pacjentów z grupy UTX: reakcje związane z wlewem (47,7%), ból głowy (34,3%), zapalenie nosogardła (18,3%), gorączka (13,9%) i nudności (10,6%).

Najczęstsze zdarzenia niepożądane, raportowane u co najmniej 10% pacjentów z grupy TERI: ból głowy (26,6%), zapalenie nosogardła (17,9%), łysienie (15,3%), reakcje związane z wlewem (12,2%) i biegunka (10,6%).

W ramach meta-analiza badań ULTIMATE I i II wykazano, iż stosowanie UTX w porównaniu z TERI w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, przez okres 96 tyg., wiąże się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia:

- zapalenia gardła (NNH=27);
- limfopenii (NNH=11);
- zaburzeń kardiologicznych ogółem (NNH=30), w tym tachykardii zatokowej (NNH=36);
- bólu brzucha (NNH=24);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (NNH=4), w tym: gorączki (NNH=11), objawów grypopodobnych (NNH=12), dreszczy (NNH=18), hipertermii (NNH=19);

- zranień, zatruc i komplikacji związanych z procedurami ogółem (NNH=22), w tym: reakcji związanych z infuzją (NNH=22);
- nieprawidłowości w wynikach badań ogółem (NNH=12). W tym: obniżenia liczby limfocytów (NNH=13), wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej (NNH=38);
- zaburzeń ze strony układu nerwowego ogółem (NNH=9), w tym: bólu głowy (NNH=13),
- bezsenności (NNH=31);
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (NNH=13), w tym: podrażnienia gardła (NNH=41);
- zaburzeń naczyniowych (NNH=35), w tym: nadciśnienia (NNH=35);

W ramach meta-analiza badań ULTIMATE I i II wykazano, iż stosowanie UTX w porównaniu z TERI w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, przez okres 96 tyg., wiąże się z IS brakiem różnic w ryzyku wystąpienia:

- zapalenia nosogardła;
- infekcji dróg oddechowych;
- infekcji dróg moczowych;
- infekcji wirusem opryszczki (Herpes zoster);
- zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem;
- anemii;
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem, w tym: nudności, biegunki, zaparc, niestrawności, bólu zęba, bólu nadbrzusza;
- zmęczenia, osłabienia;
- zaburzeń układu immunologicznego ogółem;
- infekcji i zakażeń pasożytniczych ogółem, w tym: zapalenia nosogardła, infekcji dróg oddechowych, infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji wirusowej dróg oddechowych, zapalenia pęcherza, zapalenia zatok, kataru, opryszki jamy ustnej, infekcji dróg moczowych;
- wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej,
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem, w tym: bólu pleców, bólu stawów, bólu kończyn;
- zawrotów głowy;
- zaburzeń psychiatrycznych ogółem, w tym: lęku;
- zaburzeń nerek i dróg moczowych ogółem;
- zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem, w tym bolesnego miesiączkowania;
- bólu jamy ustnej i gardła;

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki dla zdarzeń dla których wykazano IS różnice. Wszystkie wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (tabela nr 16, str. 76-84).

Tabela 26. Bezpieczeństwo stosowania UTX w porównaniu z TERI, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup, w którymkolwiek z badań – przedstawiono wyniki dla zdarzenia dla których wykazano IS różnice.

Punkt końcowy	Badanie	UTX	TERI	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNH/NNH [95% CI]
<b>Infekcje</b>						
Zapalenie gardła	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II	32/545 (5,9%)	12/548 (2,2%)	2,68 [1,41; 5,10]	<0,05	NNH=27 [16; 71]
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
Limfopenia	ULTIMATE I	27/273 (9,9%)	4/275 (1,5%)	6,80 [2,53; 18,45]	<0,05	NNH=11 [7; 20]
	ULTIMATE II	26/272 (9,6%)	2/273 (0,7%)	13,05 [3,48; 49,39]	<0,05	NNH=11 [7; 18]
Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)				8,88 [3,85; 20,50]	<0,05	NNH=11 [8; 16]
<b>Zaburzenia kardiologiczne</b>						
Ogółem	ULTIMATE I	10/273 (3,7%)	6/275 (2,2%)	1,68 [0,64; 4,39]	>0,05	-
	ULTIMATE II	29/272 (10,7%)	15/273 (5,5%)	1,94 [1,08; 3,51]	<0,05	NNH=19 [10; 164]
Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)				1,87 [1,12; 3,12]	<0,05	NNH=30 [16; 156]
Tachykardia zatokowa	ULTIMATE I	0/273 (0%)	0/275 (0%)	-	-	-
	ULTIMATE II	20/272 (7,4%)	5/273 (1,8%)	4,01 [1,59; 10,22]	<0,05	NNH=18 [10; 46]
Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)				4,01 [1,53; 10,54]	<0,05	NNH=36 [20; 93]
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>						
Ból brzucha	ULTIMATE I	15/273 (5,5%)	9/275 (3,3%)	1,68 [0,76; 3,70]	>0,05	-
	ULTIMATE II	28/272 (10,3%)	12/273 (4,4%)	2,34 [1,23; 4,47]	<0,05	NNH=16 [9; 63]
Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)				2,06 [1,24; 3,42]	<0,05	NNH=24 [14; 76]
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>						
Ogółem	ULTIMATE I	93/273 (34,1%)	38/275 (13,8%)	2,47 [1,77; 3,46]	<0,05	NNH=4 [3; 7]
	ULTIMATE II	118/272 (43,4%)	53/273 (19,4%)	2,23 [1,70; 2,96]	<0,05	NNH=4 [3; 6]
Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)				2,33 [1,88; 2,89]	<0,05	NNH=4 [3; 5]
Gorączka	ULTIMATE I	41/273 (15,0%)	13/275 (4,7%)	3,18 [1,76; 5,76]	<0,05	NNH=9 [6; 18]
	ULTIMATE II	35/272 (12,9%)	14/273 (5,1%)	2,51 [1,40; 4,53]	<0,05	NNH=12 [7; 33]
Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)				2,83 [1,85; 4,32]	<0,05	NNH=11 [7; 17]
Objawy grypopodobne	ULTIMATE I	11/273 (4,0%)	4/275 (1,5%)	2,77 [0,94; 8,17]	>0,05	-
	ULTIMATE II	28/272 (10,3%)	7/273 (2,6%)	4,01 [1,83; 8,88]	<0,05	NNH=12 [8; 26]
Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)				3,56 [1,85; 6,87]	<0,05	NNH=19 [12; 36]



Dreszcze	ULTIMATE I	19/273 (7,0%)	1/275 (0,4%)	19,14 [3,30; 112,07]	<0,05	NNH=15 [9; 25]
	ULTIMATE II	25/272 (9,2%)	3/273 (1,1%)	8,36 [2,73; 25,85]	<0,05	NNH=12 [8; 21]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				11,05 [4,00; 30,53]	<0,05	NNH=18 [12; 28]
Hipertermia	ULTIMATE I	13/273 (4,8%)	2/275 (0,7%)	6,55 [1,67; 28,82]	<0,05	NNH=24 [13; 66]
	ULTIMATE II	18/272 (6,6%)	4/273 (1,5%)	4,52 [1,63; 12,62]	<0,05	NNH=19 [11; 49]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				5,19 [2,19; 12,3]	<0,05	NNH=36 [20; 101]
<b>Infekcje i zakażenia pasożytnicze</b>						
Zapalenie gardła	ULTIMATE I	8/273 (2,9%)	6/275 (2,2%)	1,34 [0,49; 3,66]	>0,05	-
	ULTIMATE II	24/272 (8,8%)	6/273 (2,2%)	4,01 [1,72; 9,45]	<0,05	NNH=15 [9; 33]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				2,68 [1,40; 5,15]	<0,05	NNH=27 [16; 71]
<b>Zranienia, zatrucia i komplikacje związane z procedurami medycznymi</b>						
Ogółem	ULTIMATE I	8/273 (2,9%)	1/275 (0,4%)	8,06 [1,32; 49,49]	<0,05	NNH=38 [18; 178]
	ULTIMATE II	19/272 (7,0%)	2/273 (0,7%)	9,53 [2,50; 36,65]	<0,05	NNH=38 [18; 178]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				9,04 [2,76; 29,61]	<0,05	NNH=22 [15; 37]
Reakcje związane z infuzją	ULTIMATE I	8/273 (2,9%)	1/275 (0,4%)	8,06 [1,32; 49,49]	<0,05	NNH=38 [18; 178]
	ULTIMATE II	19/272 (7,0%)	2/273 (0,7%)	9,53 [2,50; 36,65]	<0,05	NNH=15 [9; 29]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				9,04 [2,76; 29,61]	<0,05	NNH=22 [15; 37]
<b>Wyniki badań</b>						
Ogółem	ULTIMATE I	71/273 (26,0%)	53/275 (19,3%)	1,35 [0,99; 1,85]	>0,05	-
	ULTIMATE II	48/272 (17,6%)	23/273 (8,4%)	2,09 [1,32; 3,35]	<0,05	NNH=10 [6; 27]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				1,58 [1,21; 2,04]	<0,05	NNH=12 [7; 29]
Obniżenie liczby limfocytów	ULTIMATE I	34/273 (12,5%)	8/275 (2,9%)	4,28 [2,06; 8,96]	<0,05	NNH=10 [6; 18]
	ULTIMATE II	15/272 (5,5%)	2/273 (0,7%)	7,53 [1,95; 29,37]	<0,05	NNH=20 [12; 47]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				4,93 [2,53; 9,61]	<0,05	NNH=13 [9; 21]
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	ULTIMATE I	14/273 (5,1%)	4/275 (1,5%)	3,53 [1,24; 10,10]	<0,05	NNH=27 [14; 131]
	ULTIMATE II	10/272 (3,7%)	6/273 (2,2%)	1,67 [0,64; 4,38]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				2,41 [1,16; 5,00]	<0,05	NNH=38 [20; 182]
<b>Zaburzenia ze strony układu nerwowego</b>						
Ogółem	ULTIMATE I	95/273 (34,8%)	69/275 (25,1%)	1,39 [1,07; 1,80]	<0,05	NNH=10 [5; 49]
	ULTIMATE II	116/272 (42,6%)	87/273 (37,4%)	1,34 [1,07; 1,67]	<0,05	NNH=9 [5; 37]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				1,36 [1,15; 1,61]	<0,05	NNH=9 [6; 21]
Ból głowy	ULTIMATE I	84/273 (30,8%)	59/275 (21,5%)	1,43 [1,08; 1,91]	<0,05	NNH=10 [6; 50]
	ULTIMATE II	103/272 (37,9%)	87/273 (31,9%)	1,19 [0,94; 1,50]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				1,29 [1,08; 1,54]	<0,05	NNH=13 [7; 45]
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>						
Bezsenność	ULTIMATE I	12/273 (4,4%)	8/275 (2,9%)	1,51 [0,64; 3,55]	>0,05	-
	ULTIMATE II	21/272 (7,7%)	8/273 (2,9%)	2,63 [1,22; 5,75]	<0,05	NNH=20 [11; 92]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				2,07 [1,15; 3,72]	<0,05	NNH=31 [17; 141]
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>						
Ogółem	ULTIMATE I	29/273 (10,6%)	17/275 (6,2%)	1,72 [0,98; 3,014]	>0,05	-
	ULTIMATE II	48/272 (17,6%)	21/273 (7,7%)	2,29 [1,42; 3,72]	<0,05	NNH=10 [6; 22]

<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				2,04 [1,41; 2,95]	<0,05	NNH=13 [9; 27]
<b>Podrażnienie gardła</b>	ULTIMATE I	0/273 (0%)	0/275 (0%)	-	-	-
	ULTIMATE II	14/272 (5,1%)	1/273 (0,4%)	14,05 [2,39; 83,32]	<0,05	NNH=20 [12; 41]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				14,05 [1,86; 106,11]	<0,05	NNH=41 [24; 84]
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>						
<b>Ogółem</b>	ULTIMATE I	12/273 (4,4%)	40/275 (14,5%)	0,30 [0,16; 0,56]	<0,05	NNT=10 [9; 19]
	ULTIMATE II	28/272 (10,3%)	59/273 (21,6%)	0,48 [0,31; 0,72]	<0,05	NNT=9 [6; 20]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				0,41 [0,29; 0,57]	<0,05	NNT=10 [7; 15]
<b>Łysienie</b>	ULTIMATE I	6/273 (2,2%)	36/275 (13,1%)	0,17 [0,07; 0,38]	<0,05	NNT=10 [7; 15]
	ULTIMATE II	13/272 (4,8%)	48/273 (17,6%)	0,27 [0,15; 0,48]	<0,05	NNT=8 [6; 13]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				0,23 [0,14; 0,37]	<0,05	NNT=10 [8; 16]
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>						
<b>Ogółem</b>	ULTIMATE I	11/273 (4,0%)	22/275 (8,0%)	0,50 [0,25; 1,00]	>0,05	-
	ULTIMATE II	10/272 (3,7%)	15/273 (5,5%)	0,68 [0,31; 1,43]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				0,57 [0,34; 0,96]	<0,05	NNT=35 [18; 406]
<b>Nadciśnienie</b>	ULTIMATE I	11/273 (4,0%)	22/275 (8,0%)	0,50 [0,25; 1,00]	>0,05	-
	ULTIMATE II	10/272 (3,7%)	15/273 (5,5%)	0,68 [0,31; 1,43]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects)</b>				0,57 [0,34; 0,96]	<0,05	NNT=35 [18; 406]

Zgodnie z wynikami meta-analizy badań ULTIMATE I i ULTIMATE II, cytopenia jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events, TEAE) o  $\geq 3$  stopniu nasilenia raportowano u 12,1% pacjentów z grupy UTX. Najczęściej zgłaszanymi cytopeniami były: limfopenia, neutropenia, leukopenia i niedokrwistość. Zdarzenia o stopniu nasilenia  $\geq 3$  wystąpiły odpowiednio u 9,5%, 2,0%, 0,2% i 0,0% pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję. Cytopenie częściej obserwowano jako nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych niż jako TEAE, a większość tych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stanowiły zdarzenia stopnia 1. lub 2.

W dniu 2. u 91% uczestników liczba limfocytów była niska (u 39% stopnia nasilenia  $\geq 3$ ); liczba ta radykalnie spadła do zaledwie 7,8% uczestników z niską liczbą limfocytów w dniu 8 (<1% stopnia  $\geq 3$  nasilenia). Po dniu 2. przez pozostałą część badania rzadko obserwowano liczbę limfocytów poniżej dolnej granicy normy.

Spośród 102 uczestników z TEAE w postaci limfopenii, 81 (79,4%) odnotowano taką nieprawidłowość raz w dniu 2, a pacjenci ci wyzdrowieli do dnia 8., bez nawrotów choroby. Spośród 52 uczestników z limfopenią stopnia  $\geq 3$ , u 2 uczestników wystąpiło TEAE poza punktem czasowym dnia 2. Z wyłączeniem limfopenii, częstość występowania TEAE stopnia  $\geq 3$  wynosiła 14,1% w grupie UTX i 13,5% w grupie TER1.

W badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II całkowita liczba infuzji wyniosła 2644 (w grupie UTX) i 2637 (w grupie TER1). Reakcje związane z wlewem (infuzją; IRR) wystąpiły u 47,7% pacjentów w grupie UTX. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były gorączka (u 9,5% pacjentów), ból głowy, dreszcze i choroby grypopodobne. Większość z nich miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego (według oceny badacza); zgłaszano je w momencie pierwszego wlewu (43,3%), a ich częstotliwość zmniejszała się wraz z kolejnymi dawkami. Reakcje związane z wlewem  $\geq 3$  stopnia nasilenia zaobserwowano u 2,8% pacjentów w grupie UTX. U dwóch uczestników wystąpiła reakcja na wlew stopnia 4. U jednego uczestnika wystąpiła anafilaksja stopnia 4. podczas drugiego wlewu; uczestnik wyzdrowiał i nie podawano mu dalszych dawek UTX. U drugiego uczestnika przy pierwszym wlewie nastąpił spadek liczby limfocytów; leczenie nie było konieczne i nie zmieniono dawkowania. Sześciu uczestników (1,1%) przerwało leczenie UTX z powodu reakcji związanej z wlewem, w tym trzech uczestników podczas pierwszego wlewu i trzech po pierwszym wlewie.

Ogółem 67,7% (n=176) pacjentów miało tylko 1 IRR; spośród nich u 93,2% wystąpiła IRR po pierwszej dawce UTX. Wśród pacjentów, u których wystąpiła >1 IRR (n=84), 85,7% doświadczyło pierwszej reakcji IRR podczas pierwszej dawki. Wśród pacjentów z IRR po pierwszej dawce, u 69,5% nie wystąpił nawrót IRR.

**Faza przedłużona badań ULTIMATE I i II (abstrakt konferencyjny Cree 2024)**

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla długoterminowej przedłużonej fazy badania dotyczącego długoterminowego zastosowania UTX w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.

**Tabela 27. 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]

**Wyniki opracowań wtórnych****Przegląd systematyczny z meta-analizą ICER 2023***Metodologia*

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych została obliczona na podstawie każdego głównego badania/badań, dla każdego DMT, którego obserwacja trwała co najmniej dwa lata (czas konieczny do uwzględnienia kumulacji zdarzeń niepożądanych w czasie, a także rzadkie dawkowanie leku). Bezpieczeństwo i tolerancję każdego DMT oceniano w sposób jakościowy i poza bezpośrednimi danymi z badań ULTIMATE I i II. W ramach meta-analizy nie przeprowadzono bezpośrednich porównań pomiędzy DMT.

*Wyniki***Podsumowanie wyników badań ULIMATE I i II**

W badaniach ULTIMATE I i II ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 10,8% pacjentów w grupie UTX i 7,3% pacjentów w grupie TER1. W grupie otrzymującej UTX odnotowano trzy zgony, z których jeden uznano za możliwy skutek zapalenia płuc związanego z leczeniem.

Większy odsetek pacjentów przerwał leczenie z powodu działań niepożądanych w grupie UTX (4,2%) w porównaniu z TER1 (0,7%). Stwierdzono zauważalną różnicę w częstości występowania przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działania niepożądanych w grupach otrzymujących UTX, w badaniach ULTIMATE I i II wynoszący odpowiednio 6,6% i 1,8%. Nie przedstawiono wyjaśnienia tej rozbieżności w zaprzestaniu leczenia.

**Wyniki dla wszystkich analizowanych DMT - przeciwciała monoklonalne**

UTX i inne leki z grupy przeciwciał monoklonalnych niosą ze sobą zwiększone ryzyko ciężkich infekcji ze względu na mechanizm działania polegający na zmniejszaniu liczby limfocytów B. Zakażenia te często obejmują drogi oddechowe i moczowe. Zaleca się monitorowanie poziomu immunoglobulin, aby uniknąć wystąpienia hipogammaglobulinemii, która oprócz zwiększonego ryzyka ciężkiego zakażenia oportunistycznego lub nawracających zakażeń może również zakłócać podawanie szczepionek „żywych” lub „żywych atenuowanych” do czasu uzupełnienia liczby limfocytów B. Stosowanie tej grupy DMT często powodowało występowanie reakcji związanych z wlewem i wstrzyknięciem. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa z badań przedłużonych i badań obserwacyjnych związanych z okrelizumabem, ofatumumabem, natalizumabem i rytuksymabem były zasadniczo zgodne z kluczowymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z badań klinicznych.

W retrospektywnej analizie obserwacyjnej 82 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych okrelizumabem stwierdzono kilka nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa: dwa przypadki ciężkiej babeszjozy oraz po jednym przypadku reaktywacji liszaja płaskiego, agranulocytozy, ciężkiej limfopenii i ciąży pozamacicznej.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych wśród pacjentów stosujących poszczególne leki.

**Tabela 28. Zestawienie profilu bezpieczeństwa UTX względem komparatorów, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego**

Interwencja	Ostrzeżenia „black box”	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 2 lat	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w czasie 2 lat
Ublituksymab	Bd (w trakcie rejestracji)	Nowotwory, infekcje	ULTIMATE I i II: Ublituksymab: 10,8% Teryflunomid: 7,3%	ULTIMATE I i II: Ublituksymab: 4,2% Teryflunomid: 0,7%
Ofatumumab	-	Zakażenie, reakcja po wstrzyknięciu, nowotwór	ASCLEPIOS I i II: Ofatumumab: 9,1% Teryflunomid: 7,9%	ASCLEPIOS I i II: Ofatumumab: 5,7% Teryflunomid: 5,24%
Okrelizumab	-	Nowotwory, infekcje lub infekcje pasożytami	OPERA I i II: Okrelizumab: 6,9% Interferon $\beta$ -1a 44 $\mu$ g: 8,7%	OPERA I i II: Okrelizumab: 3,5% Interferon $\beta$ -1a 44 $\mu$ g: 6,2%
Fumaran dimetylu	-	Ból brzucha, ból pleców, zapalenie żołądka i jelit, infekcja, zapalenie płuc	CONFIRM i DEFINE: Fumaran dimetylu: 17,6% Placebo: 21,4%	CONFIRM i DEFINE: Fumaran dimetylu: 14,2% Placebo: 12,1%
Ozanimod	-	Grypa, nowotwory, bezsenność	RADIANCE: Ozanimod 1 mg: 6,5% Interferon beta-1a 30 $\mu$ g: 6,4%	RADIANCE: Ozanimod 1 mg: 3% Interferon beta-1a 30 $\mu$ g: 4,1%
Ponesimod	-	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych lub nieprawidłowości enzymów wątrobowych, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego i żołądkowo-jelitowe	OPTIMUM: Ponesimod: 8,7% Teryflunomid: 8,1%	OPTIMUM: Ponesimod: 8,7% Teryflunomid: 6,0%
Teryflunomid	Hepatotoksyczność i toksyczność zarodkowo-płodowa	Infekcje	TEMZO: Teryflunomid 14 mg: 15,9% Placebo: 12,8%	TEMZO: Teryflunomid 14 mg: 10,9% Placebo: 8,1%

**Tabela 29. Zestawienie profilu bezpieczeństwa UTX względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – zdarzenia występujące z częstością  $\geq 10\%$  i większą niż w przypadku komparatora**

Interwencja	Wyniki
Ublituksymab	Ból głowy, zakażenie (zapalenie nosogardła, dróg oddechowych), reakcja na wlew, nudności, gorączka
Ofatumumab	Ból głowy, infekcja (zapalenie nosogardła, infekcja górnych dróg oddechowych), reakcja po wstrzyknięciu
Okrelizumab	Infekcje (zapalenie nosogardła, górnych dróg oddechowych), reakcja związana z wlewem, zakażenie lub infekcja układu i narządu
Fumaran dimetylu	Ból pleców, biegunka, zmęczenie, uderzenia gorąca, infekcja (zapalenie nosogardła, infekcja dróg moczowych) nudności, świąd, ból w górnej części brzucha, wymioty
Ozanimod	Infekcje (zapalenie nosogardła)
Ponesimod	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych lub nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, nadciśnienie, infekcja górnych dróg oddechowych
Fumaran dimetylu	Ból pleców, biegunka, zmęczenie, uderzenia gorąca, infekcja (zapalenie nosogardła, infekcja dróg moczowych) nudności, świąd, ból w górnej części brzucha, wymioty
Teryflunomid	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, biegunka, przerzedzenie włosów, ból głowy, zapalenie nosogardła, nudności

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwań weryfikacyjnych Agencji nie odnaleziono dodatkowych źródeł danych.

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

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących wnioskowanej technologii medycznej

W bazach danych EudraVigilance odnaleziono informacje na temat 141 potencjalnych raportowanych zdarzeniach niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Briumvi – (29.01.2025 r.) [adrreports.eu]**

Rodzaj zdarzenia	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2
Zaburzenia serca	10
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia oka	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	7
Zaburzenia wątroby	0
Zaburzenia układu immunologicznego	1
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	21
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	32
Nieprawidłowe wyniki badań	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia układu nerwowego	12
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	2
Problemy związane z produktem	0
Zaburzenia psychiczne	4
Zaburzenia nerek i układu moczowego	7
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	9
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2
Okoliczności społeczne	1
Procedury chirurgiczne i medyczne	3
Zaburzenia naczyniowe	5
<b>Łącznie</b>	<b>141</b>

Na stronie FDA odnaleziono informacje na temat 562 potencjalnych raportowanych zdarzeniach niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 31. FDA Adverse Event Reporting System – dane dla produktu leczniczego Briumvi (dane na dzień 29.01.2025 r.) [fis.fda.gov]**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych przez FAERS
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	8
Zaburzenia serca	10
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ucha i błędnika	2
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia oka	5
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	27
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	113
Zaburzenia wątroby	0
Zaburzenia układu immunologicznego	6
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	62
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	386
Nieprawidłowe wyniki badań	21
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	32
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Zaburzenia układu nerwowego	60
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	4
Problemy związane z produktem	0
Zaburzenia psychiczne	17
Zaburzenia nerek i układu moczowego	9
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	19
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	19
Okoliczności społeczne	1
Procedury chirurgiczne i medyczne	5
Zaburzenia naczyniowe	11
<b>Łącznie</b>	<b>562</b>



W bazach danych VigiBase odnaleziono informacje na temat 1629 potencjalnych raportowanych zdarzeniach niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli

**Tabela 32. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Briumvi (dane na dzień 29.01.2025 r.) [vigiaccess.org]**

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	25
Zaburzenia serca	22
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ucha i błędnika	10
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia oka	13
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	70
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	223
Zaburzenia wątroby	7
Zaburzenia układu immunologicznego	11
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	163
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	622
Nieprawidłowe wyniki badań	40
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	17
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	78
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9
Zaburzenia układu nerwowego	135
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	5
Problemy związane z produktem	0
Zaburzenia psychiczne	36
Zaburzenia nerek i układu moczowego	19
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	44
Sytuacje społeczne	38
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	9
Zaburzenia naczyniowe	22
<b>Łącznie</b>	<b>1629</b>

### ChPL

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Reakcje związane z infuzją (IRR)

Objawy IRR mogą obejmować gorączkę, dreszcze, ból głowy, tachykardię, nudności, ból brzucha, podrażnienie gardła, rumień i reakcję anafilaktyczną.

Pacjentom należy podać kortykosteroid i lek antyhistaminowy, jako premedykację, aby zmniejszyć częstość i nasilenie IRR. Można również rozważyć dodanie leku przeciwgorączkowego (np. paracetamolu). Pacjentów leczonych ublituksymabem należy obserwować podczas infuzji. Pacjentów należy monitorować przez co najmniej

jedną godzinę po zakończeniu pierwszych dwóch infuzji. Kolejne infuzje nie wymagają monitorowania po infuzji, chyba że zaobserwowano IRR i (lub) nadwrażliwość. Lekarze powinni informować pacjentów, że reakcje IRR mogą występować do 24 godzin po infuzji.

### Zakażenie

Podanie należy opóźnić u pacjentów z aktywnym zakażeniem aż do jego ustąpienia.

Zaleca się sprawdzenie stanu odporności pacjenta przed podaniem dawki, ponieważ pacjenci z ciężkimi zaburzeniami odporności (np. znaczna neutropenia lub limfopenia) nie powinni być leczeni.

Ublituksymab może wywoływać poważne, czasami zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu zakażenia.

Większość poważnych zakażeń, które wystąpiły w kontrolowanych badaniach klinicznych w rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (RMS), ustąpiła. Stwierdzono 3 zgony związane z zakażeniami, wszystkie u pacjentów leczonych ublituksymabem. Zakażenia, które doprowadziły do zgonu, to zapalenie mózgu w następstwie odry, zapalenie płuc i pooperacyjne zapalenie jajowodu po ciąży pozamacicznej.

### *Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)*

U pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 bardzo rzadko stwierdzano zakażenie wirusem Johna Cunninghama (ang. John Cunningham virus, JCV) powodującym PML, zwykle związane z czynnikami ryzyka (np. populacja pacjentów, limfopenia, zaawansowany wiek, politerapia lekami immunosupresyjnymi).

Lekarze powinni zachować czujność wobec wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów PML, do których należą wszelkie nowe objawy lub nasilenie już istniejących przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych, gdyż mogą one przypominać stwardnienie rozsiane.

W razie podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie ublituksymabu. Należy rozważyć przeprowadzenie oceny, w tym wykonanie badania rezonansem magnetycznym (MRI), najlepiej z kontrastem (wynik należy porównać z wynikiem MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) JCV oraz powtarzane badania neurologiczne. W przypadku potwierdzenia PML należy na stałe przerwać leczenie.

### *Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)*

U pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 zgłaszano reaktywację HBV, w niektórych przypadkach prowadzącą do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku HBV zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Pacjentów z czynnym wirusem HBV (tzn. aktywne zakażenie potwierdzone dodatnimi wynikami badań na obecność HBsAg i przeciwciał anti-HBV) nie należy leczyć ublituksymabem. Pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych (tzn. ujemny wynik HBsAg i dodatni wynik przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa HBV (HBcAb+) lub nosicieli HBV (obecność antygenu powierzchniowego, HBsAg+) należy skonsultować u specjalistów chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz monitorować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami medycznymi, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.

### Szczepienia

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa immunizacji szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi w czasie lub po zakończeniu leczenia i podawanie szczepionek żywych atenuowanych lub żywych nie jest zalecane w czasie leczenia oraz do czasu odnowy limfocytów B.

Wszystkie szczepienia należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w przypadku szczepionek żywych lub żywych atenuowanych, oraz w miarę możliwości, przynajmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w przypadku szczepionek inaktywowanych.

### *Szczepienia niemowląt urodzonych przez matki leczone ublituksymabem podczas ciąży.*

Niemowlętom, których matki leczono ublituksymabem podczas ciąży, nie należy podawać żywych ani żywych atenuowanych szczepionek przed potwierdzeniem powrotu liczby limfocytów B do normy. Deplecja limfocytów B u tych niemowląt może zwiększać ryzyko związane z żywymi lub żywymi atenuowanymi szczepionkami. Zaleca się pomiar liczby CD19-dodatnich limfocytów B u noworodków i niemowląt przed szczepieniem.

Szczepionki inaktywowane można podawać zgodnie ze wskazaniem przed powrotem do normy po deplecji limfocytów B. Należy jednak rozważyć ocenę odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu, w tym konsultację z wykwalifikowanym specjalistą, aby określić czy osiągnięto ochronną odpowiedź immunologiczną.

Bezpieczeństwo i termin szczepienia należy omówić z lekarzem niemowlęcia.

## Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Działania niepożądane:

## Reakcje związane z infuzją

W aktywnie kontrolowanych badaniach RMS objawy IRR obejmowały gorączkę, dreszcze, ból głowy, tachykardię, nudności, ból brzucha, podrażnienie gardła, rumień i reakcję anafilaktyczną. IRR miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość występowania IRR u pacjentów leczonych ublituksymabem wynosiła 45,3%, z największą częstością występowania po pierwszej infuzji (40,4%). Częstość występowania IRR wynosiła 8,6% w przypadku drugiej infuzji, a następnie malała. U 1,7% pacjentów wystąpiły IRR prowadzące do przerwania leczenia. U 0,4% pacjentów wystąpiły IRR, które były poważne. Nie wystąpiły przypadki IRR zakończone zgonem.

## Zakażenie

W aktywnie kontrolowanych badaniach RMS odsetek pacjentów, u których wystąpiło poważne zakażenie podczas stosowania ublituksymabu, wynosił 5,0% w porównaniu z 2,9% w grupie stosowania teryflunomidu. Ogólny odsetek zakażeń u pacjentów leczonych ublituksymabem był podobny jak u pacjentów leczonych teryflunomidem (odpowiednio: 55,8% wobec 54,4%). Zakażenia miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego i obejmowały przede wszystkim zakażenia związane z drogami oddechowymi (przeważnie zapalenie nosogardzieli i zapalenie oskrzeli). Zakażenia górnych dróg oddechowych wystąpiły u 33,6% pacjentów leczonych ublituksymabem i u 31,8% pacjentów leczonych teryflunomidem. Zakażenia dolnych dróg oddechowych wystąpiły u 5,1% pacjentów leczonych ublituksymabem i u 4,0% pacjentów leczonych teryflunomidem.

## Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych

### *Zmniejszenie stężenia immunoglobulin*

W aktywnie kontrolowanych badaniach RMS leczenie ublituksymabem prowadziło do zmniejszenia całkowitego stężenia immunoglobulin w kontrolowanym okresie badań, wynikającego głównie ze zmniejszenia stężenia IgM. Odsetek pacjentów z wyjściowym stężeniem IgG, IgA i IgM poniżej dolnej granicy normy (DGN) u pacjentów leczonych ublituksymabem wynosił odpowiednio 6,3%, 0,6% i 1,1%. Po leczeniu odsetek pacjentów leczonych ublituksymabem, u których po 96 tygodniach stężenie IgG, IgA i IgM było poniżej DGN, wynosił odpowiednio 6,5%, 2,4% i 20,9%.

### *Limfocyty*

W aktywnie kontrolowanych badaniach RMS przemijające zmniejszenie liczby limfocytów obserwowano u 91% pacjentów leczonych ublituksymabem w tygodniu 1. Większość przypadków zmniejszenia liczby limfocytów obserwowano tylko jednorazowo u danego pacjenta leczonego ublituksymabem i ustępowało ono do tygodnia 2, kiedy to u tylko 7,8% pacjentów stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów. Wszystkie przypadki zmniejszenia liczby limfocytów miały nasilenie stopnia 1 (<DGN 800 komórek/mm<sup>3</sup>) i 2 (pomiędzy 500 a 800 komórek/mm<sup>3</sup>).

### *Liczba neutrofilów*

W aktywnie kontrolowanych badaniach RMS zmniejszenie liczby neutrofilów poniżej DGN obserwowano u 15% pacjentów leczonych ublituksymabem w porównaniu z 22% pacjentów leczonych teryflunomidem. Większość przypadków zmniejszenia liczby neutrofilów była przemijająca (obserwowane tylko jednorazowo u danego pacjenta leczonego ublituksymabem) i miała nasilenie stopnia 1 (pomiędzy <DGN i 1500 komórek/mm<sup>3</sup>) i 2 (pomiędzy 1 000 i 1 500 komórek/mm<sup>3</sup>). Około 1% pacjentów w grupie leczonej ublituksymabem miał neutropenię stopnia 4 w porównaniu z 0% w grupie leczonej teryflunomidem. Jeden leczony ublituksymabem pacjent z neutropenią stopnia 4 (<500 komórek/mm<sup>3</sup>) wymagał specjalnego leczenia czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów.

### 4.3. Komentarz Agencji

Ocena skuteczności wnioskowanej interwencji została przeprowadzona na podstawie wyników 2 badań RCT oraz opracowań wtórnych, w tym 2 meta-analiz sieciowych.

W przeglądach systematycznych z meta-analizą (Samjoo 2023, ICER 2023) wykazano brak IS różnic między UTX i analizowanymi komparatorami dla CDP-3 i CDP-6. Dla ARR wykazano IS przewagę UTX względem:

- ICER 2023:
  - Interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
  - teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
  - fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
  - placebo;
- Samjoo 2023:
  - interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
  - interferonu beta-1b podawanego podskórnie, 250 µg co dwa dni;
  - teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
  - octanu glatirameru podawanego podskórnie, 40 mg trzy razy w tygodniu;
  - interferonu beta-1a podawanego podskórnie, 44 µg trzy razy w tygodniu;
  - octanu glatirameru podawanego podskórnie, 20 mg raz dziennie;
  - fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
  - placebo.

#### Badania RCT

Dla pierwszorzędowego PK „roczny wskaźnik rzutów (ARR)”, w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II, dla porównania UTX vs TER1, wykazano IS różnice na korzyść UTX.

Dla PK „czas do wystąpienia rzutu i odsetek pacjentów z co najmniej jednym rzutem”, dla porównania UTX vs TER1 zarówno w badaniach, jak i w ramach meta-analizy, wykazano występowanie IS różnic na korzyść UTX dla wszystkich ocenianych wariantów.

Dla drugorzędowych PK „potwierdzona progresja niepełnosprawności po 12 i 24 tygodniach”, w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II dla porównania UTX vs TER1, nie wykazano IS różnic.

Dla pozostałych drugorzędowych PK związanych z progresją niepełnosprawności i brakiem dowodów na aktywność choroby, przeprowadzona meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II wskazuje, iż dla porównania UTX vs. TER1 występują IS różnice na korzyść dla UTX dla następujących parametrów:

- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby (NEDA-3) pomiędzy 0 a 96 tygodniem terapii (NNT=4);
- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby (NEDA-4) pomiędzy 24 a 96 tygodniem terapii, przy przyjętej rocznej granicy dla redukcji objętości mózgu wynoszącej odpowiednio 0,4%, 0,8% i 1,2% (odpowiednio NNT=4, NNT=3, NNT=2);
- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby (NEDA-3) pomiędzy 24 a 96 tygodniem terapii, zarówno w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych DMT, a także w subpopulacji pacjentów z początkiem choroby ≤3 lat przed diagnozą jak i >3 lat przed diagnozą choroby;
- niższe ryzyko wystąpienia rzutu (NNT=9);
- niższe ryzyko wystąpienia zmian GD+ (NNT=3);
- niższe ryzyko wystąpienia nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 (NNT=2);

Porównanie profili bezpieczeństwa, przedstawione w publikacji ICER 2023 wskazuje, iż bezpieczeństwo stosowania UTX jest porównywalne z analizowanymi komparatorami.

Wyniki i wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych (w których uwzględniono wyniki badań ULTIMATE I i II), są zgodne z wynikami badań ULTIMATE I i II przedstawionymi w AKL: stosowanie UTX w porównaniu z TERI, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego wiąże się z IS:

- niższym rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR);
- niższą liczbą zmian GD+;
- niższą liczbą nowych lun nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;
- większą (3,3-krotnie) szansą na uzyskanie braku aktywności choroby (NEDA).

Największe ograniczenie AKL stanowi: brak badań bezpośrednich dla pozostałych komparatorów (dostępne jedynie bezpośrednio porównanie z teryflunomidem) oraz brak badań z rzeczywistej praktyki klinicznej. W związku z powyższym jedynym źródłem danych dla porównań z pozostałymi komparatorami są wyniki opracowań wtórnych, co ogranicza ich wiarygodność.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy 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 Briumvi (ublituksymab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach I linii istniejącego programu wielolekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” opisany w załączniku B.29.”

##### Porównywane interwencje

W ramach analizy przeprowadzono porównanie stosowania ublituksymabu do leków I linii PL B.29: ofatumumabu, okrelizumabu (jako komparatory główne), fumaranu dimetylu, teryflunomidu, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, ozanimodu, ponesimodu, kladrybiny (jako komparatory dodatkowe).

Ocena doboru komparatora została przedstawiona w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.

##### Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), z perspektywy wspólnej oraz z perspektywy społecznej.

##### Technika analityczna

- Analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA),
- Analiza kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA).

##### Model analizy

W AE wnioskodawcy wykorzystano [REDACTED]. W modelu uwzględniono źródła danych dotyczące warunków polskich. W przypadku braku takich danych, wykorzystano dane z badań klinicznych lub dotyczące innych warunków. W modelu uwzględniono dwie części: pierwsza dotyczy leczenia z wykorzystaniem jednej z porównywanych opcji, a druga obejmuje pacjentów po zakończeniu leczenia z wyłączeniem przypadków zgonów. Schemat stosowanego modelu przedstawiony został na rysunku poniżej.





W analizie przyjęto, że długość cyklu wynosi 1 rok statystyczny (365,25 dni).

#### **Horyzont czasowy**

W AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla dożywotniego horyzontu czasowego, wynoszącego 64 lata. W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu. W ramach analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy w zakresie od 30 do 100 lat.

### **5.1.2. Dane wejściowe do modelu**

#### **Skuteczność kliniczna**

Model AE wnioskodawcy obejmuje rozpoczęcie terapii wśród pacjentów o scharakteryzowanej strukturze EDSS. W kolejnych cyklach pacjent może zmienić stan niepełnosprawności (zmniejszyć lub zwiększyć stan EDSS), pozostać w obecnej linii leczenia, przejść do kolejnej linii leczenia, przejść do stanu nieuwzględniającego aktywnego leczenia (tylko najlepsza opieka wspomagająca, BSC) lub przejść do stanu absorbującego („Zgon”). W każdej linii leczenia pacjenci są przypisywani do nowych stanów EDSS zgodnie z prawdopodobieństwami przejścia, które zostały oszacowane na podstawie wyników skuteczności z badań klinicznych odpowiednich leków. Model uwzględnia możliwość wystąpienia rzutów choroby bez względu na poziom niepełnosprawności oceniany w skali EDSS.

Na początku pierwszego cyklu pacjenci są rozmieszczeni zgodnie ze stanem zdrowia uczestników badań ULTIMATE I i II. W kolejnych cyklach rozmieszczenie pacjentów zależy od ich rozmieszczenia w poprzednim cyklu, macierzy przejść między stanami oraz ryzyka zgonu z każdego stanu modelu.

Pacjentowi przypisywane są specyficzne dla danego stanu klinicznego koszty i efekty zdrowotne, w miarę progresji choroby.

Model naturalnego przebiegu choroby monitorował rozkład EDSS w danej kohorcie w czasie, wykorzystując iloczyn tego rozkładu i macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami.

#### **Uwzględnione koszty**

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszt stosowania porównywanych leków;
- koszt podania/wydania pacjentowi leku w ramach programu B.29;

- koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją analizowanego programu lekowego;
- koszt opieki wspomagającej;
- koszt leczenia rzutu choroby;
- koszt leczenia działań niepożądanych.

Cena leku Briumvi wykorzystana w modelu jest zgodna z wnioskowaną. Jako źródła danych kosztowych uwzględniono m.in.: dane od wnioskodawcy (dot. ceny leku Briumvi), Obwieszczenie MZ, Komunikaty DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ, dane z Informatora o umowach NFZ, założenia analiz ekonomicznych dotyczących leków stosowanych u chorych na stwardnienie rozsiane, badania Orlewska 2005, Selmaj 2017 i Szmurło 2014.

W AE wnioskodawcy koszty komparatorów w wariantcie [REDACTED] uwzględniają umowy podziału ryzyka. Zostały one oszacowane na podstawie komunikatu DGL z dnia 27.01.2025 r., dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2024 r.

### **Użyteczności stanów zdrowia**

W AE wnioskodawcy uwzględniono standardowe wagi użyteczności przypisane do poszczególnych stanów EDSS oraz spadki użyteczności związane z wystąpieniem rzutów choroby. Standardowe wagi użyteczności uwzględniają wpływ czynników, takich jak stan EDSS, zmniejszenie jakości życia z powodu zdarzeń niepożądanych, płeć pacjenta oraz czas od diagnozy choroby, a także dodatkowo utratę jakości życia opiekunów.

W AE wnioskodawcy wykorzystano wyniki z badania Orme 2007. Uwzględniono wagę użyteczności zależną od stanu EDSS oraz korektę związaną z płcią pacjenta (+0,017 dla mężczyzn, SE=0,012) i czasem od diagnozy (+0,002 na rok; SE=0,0005). Model zawiera również zestawy danych wag użyteczności z badania Hawton 2016, badania Selmaj 2018 oraz danych z badań OPERA, uzupełnionych informacjami z badania Orme 2007. Wpływ rzutu choroby został określony na podstawie danych z badania Orme 2007, a dane z jednorocznego okresu raportowane w publikacji uwzględniono jako utratę użyteczności w danym cyklu (-0,0710; SE=0,0032).

### **Dyskontowanie**

W wariantcie podstawowym AE wnioskodawcy przyjęto stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, natomiast w ramach analizy wrażliwości przyjęto scenariusz: 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych, oraz scenariusz zakładający dwukrotne zwiększenie stóp dyskontowych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki dla perspektywy wspólnej. Wyniki dla perspektywy płatnika i perspektywy społecznej przedstawiono w rozdz. 4.1 AE wnioskodawcy.

**Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej z RSS**

Lek*	Briumvi	Kesimpta	Ocrevus	Avonex	Rebif 44	Betaferon	Plegridy	Octan glatiramer u	Tecfidera	Teryfluno mid	Zeposia	Ponvory	Mavencla d
Koszt leków [PLN]													
Koszt podawania leku [PLN]													
Koszt monitorowania leczenia [PLN]													
Koszt leczenia rzutu [PLN]													
Koszt standardowej opieki [PLN]													
Sumaryczne koszty [PLN]													
Różnica w koszcie całkowitym [PLN]													
Efekt [QALY]	11,65	11,84	11,77	10,35	9,97	10,36	10,36	10,03	10,60	10,09	9,17	10,75	10,55
Efekt inkrementalny [QALY]	-	-0,19	-0,12	1,29	1,68	1,29	1,29	1,62	1,05	1,56	2,48	0,90	1,10
ICUR [zł/QALY]													

\*Briumvi – ublituksymab; Kesimpta – ofatumumab; Ocrevus – okrelizumab; Avonex, Rebif 44 – interferon beta-1a; Betaferon – interferon beta-1b; Plegridy – peginterferon beta-1a; Tecfidera – fumaran dimetylu; Zeposia – ozanimod; Ponvory – ponesimod; Mavenclad – kladrybina.

**Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS**

Lek	Briumvi	Kesimpta	Ocrevus	Avonex	Rebif 44	Betaferon	Plegridy	Octan glatiramer u	Tecfidera	Teryfluno mid	Zeposia	Ponvory	Mavencla d
Koszt leków [PLN]													
Koszt podawania leku [PLN]													
Koszt monitorowania leczenia [PLN]													
Koszt leczenia rzutu [PLN]													
Koszt standardowej opieki [PLN]													
Sumaryczne koszty [PLN]													
Różnica w koszcie całkowitym [PLN]													
Efekt [QALY]	11,65	11,84	11,77	10,35	9,97	10,36	10,36	10,03	10,60	10,09	9,17	10,75	10,55
Efekt inkrementalny [QALY]	-	-0,19	-0,12	1,29	1,68	1,29	1,29	1,62	1,05	1,56	2,48	0,90	1,10
ICUR [zł/QALY]	-	zdominowane	zdominowane	616 930	464 072	621 597	616 298	585 582	749 002	594 347	333 205	780 137	795 459

Wnioskodawca przedstawił wyniki dla ofatumumabu i okrelizumabu uwzględniające różnice w skuteczności w formie analizy wrażliwości (dodatkowej opcji), natomiast ze względu na istotność komparatorów, analitycy AOTMiT przedstawili wyniki jako część analizy podstawowej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariantcie z RSS, stosowanie ublituksymabu w miejsce komparatorów, z wyjątkiem ofatumumabu i okrelizumabu, jest [redacted].

W wariantcie z RSS, stosowanie ublituksymabu w miejsce ofatumumabu, jest [redacted].

Oszacowany ICUR w wariantcie z RSS wyniósł dla porównania:

- ublituksymab vs okrelizumab: [redacted] (zastosowanie ublituksymabu w miejsce okrelizumabu [redacted]);
- ublituksymab vs interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex): [redacted] – wartość ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji;
- ublituksymab vs interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif 44): [redacted] - wartość ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności;
- ublituksymab vs interferon beta-1b: [redacted] - wartość ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności;
- ublituksymab vs peginterferon beta-1a: [redacted] - wartość ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności;

- ublituksymab vs octan glatirameru: [REDACTED] - wartość ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności;
- ublituksymab vs fumaran dimetylu: [REDACTED] - wartość ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności;
- ublituksymab vs teryflunomid: [REDACTED] - wartość ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności;
- ublituksymab vs ozanimod: [REDACTED] - wartość ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności;
- ublituksymab vs ponesimod: [REDACTED] – wartość ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności;
- ublituksymab vs kladrybina: [REDACTED] - wartość ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności.

W wariancie bez RSS stosowanie ublituksymabu w miejsce ofatumumabu i okrelizumabu, jest droższe i mniej skuteczne.

Wartości ICUR w wariancie bez RSS znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji i wynoszą dla porównania:

- ublituksymab vs interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex): 616 930 zł/QALY;
- ublituksymab vs interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif 44): 464 072 zł/QALY;
- ublituksymab vs interferon beta-1b: 621 597 zł/QALY;
- ublituksymab vs peginterferon beta-1a: 616 298 zł/QALY;
- ublituksymab vs octan glatirameru: 585 582 zł/QALY;
- ublituksymab vs fumaran dimetylu: 749 002 zł/QALY;
- ublituksymab vs teryflunomid: 594 347 zł/QALY;
- ublituksymab vs ozanimod: 333 205 zł/QALY;
- ublituksymab vs ponesimod: 780 137 zł/QALY;
- ublituksymab vs kladrybina: 795 459 zł/QALY.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

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 lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- vs ofatumumab: [REDACTED]
- vs okrelizumab: [REDACTED]
- vs interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex): [REDACTED]
- vs interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif 44): [REDACTED]
- vs interferon beta-1b: [REDACTED]
- vs peginterferon beta-1a: [REDACTED]
- vs octan glatirameru: [REDACTED]
- vs fumaran dimetylu: [REDACTED]
- vs teryflunomid: [REDACTED]
- vs ozanimod: [REDACTED]
- vs ponesimod: [REDACTED]
- vs kladrybina: [REDACTED]

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto nieuwzględniającej proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto uwzględniającej proponowany instrument dzielenia ryzyka, z wyjątkiem oszacowania dla porównania z interferonem beta-1a (produkt leczniczy Rebif 44) oraz ozanimodem.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (w ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono badania RCT - ULTIMATE I i II, w którym wykazano IS przewagę wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorem - teryflunomidem).

---

<sup>1</sup>217 641 zł/QALY



### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał dwa rodzaje analizy wrażliwości – jednokierunkową analizę wrażliwości i probabilistyczną analizę wrażliwości. Wartości przyjęto przy założeniu różnic w efektach ofatumumabu i okrelizumabu (dodatkowa opcja w AE wnioskodawcy „potencjalne różnice w skuteczności Briumvi, Kesimpta, Ocrevus”, przyjęta jako podstawowy wariant w niniejszej AWA). Analizę wrażliwości przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem RSS lub bez RSS. Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy jednokierunkowej i analizy probabilistycznej przedstawiono w rozdziale 4.2 AE wnioskodawcy.

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 68 scenariuszy. Poniżej przedstawiono wyniki z analizy ekonomicznej wnioskodawcy (dla wariantu z RSS), dla których otrzymane wartości najbardziej różnią się od wyników scenariusza podstawowego. W analizie wnioskodawcy wyniki przedstawiono w postaci współczynnika inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. incremental net monetary benefit, INMB), natomiast poniżej analizę wrażliwości przedstawiono dla wartości ICUR.

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miały:

- Briumvi vs. Kesimpta:
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%LCI: [redacted];
  - opcjonalne scenariusze dla ryzyka dyskontynuacji [założenia oparte na materiałach do zlecenia nr 63/2023 oraz AWA nr OT.4231.28.2023 i dostępne dane (m.in. publikacja Steinman 2022)]: [redacted];
  - definicja progresji [6-miesięczna progresja (predefiniowane definicje)]: [redacted];
- Briumvi vs Ocrevus:
  - ryzyko dyskontynuacji, 95%UCI: [redacted];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%LCI: [redacted];
  - opcjonalne scenariusze dla ryzyka dyskontynuacji [założenia oparte na materiałach do zlecenia nr 63/2023 oraz AWA nr OT.4231.28.2023 i dostępne dane (m.in. publikacja Steinman 2022)]: [redacted];
- Briumvi vs Avonex:
  - HR progresji, Briumvi vs BSC, 95%LCI: [redacted];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%LCI: [redacted];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%UCI: [redacted];
- Briumvi vs Rebif 44:
  - HR progresji, Briumvi vs BSC, 95%LCI: [redacted];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%LCI: [redacted];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%UCI: [redacted];
- Briumvi vs Betaferon:
  - HR progresji, Briumvi vs BSC, 95%LCI: [redacted];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%LCI: [redacted];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%UCI: [redacted];
- Briumvi vs Plegridy:
  - HR progresji, Briumvi vs BSC, 95%LCI: [redacted];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%LCI: [redacted];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%UCI: [redacted];

- Briumvi vs Octan glatirameru:
  - HR progresji, Briumvi vs BSC, 95%LCI: [REDACTED]
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%LCI: [REDACTED];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%UCI: [REDACTED];
- Briumvi vs Tecfidera:
  - HR progresji, Briumvi vs BSC, 95%LCI: [REDACTED];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%LCI: [REDACTED];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%UCI: [REDACTED];
- Briumvi vs Teryflunomid:
  - HR progresji, Briumvi vs BSC, 95%LCI: [REDACTED];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%LCI: [REDACTED];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%UCI: [REDACTED];
- Briumvi vs Zeposia:
  - HR progresji, Briumvi vs BSC, 95%LCI: [REDACTED];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%UCI: [REDACTED];
  - oficjalne ceny komparatorów (Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024 r.): [REDACTED];
- Briumvi vs Ponvory:
  - HR progresji, Briumvi vs BSC, 95%LCI: [REDACTED];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%UCI: [REDACTED];
  - oficjalne ceny komparatorów (Obwieszczenie MZ z dnia 18.12.2024 r.): [REDACTED];
- Briumvi vs Mavenclad:
  - HR progresji, Briumvi vs BSC, 95%UCI: [REDACTED]
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%LCI: [REDACTED];
  - HR progresji, Briumvi vs komparatory, 95%UCI: [REDACTED].

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej wygenerowano przeprowadzając 1000 niezależnych iteracji. Prawdopodobieństwo opłacalności kosztowo-efektywnej wynosi dla porównania:

- Briumvi vs Kesimpta: [REDACTED]
- Briumvi vs Ocrevus: [REDACTED]
- Briumvi vs Avonex: [REDACTED]
- Briumvi vs Rebif 44: [REDACTED]
- Briumvi vs Betaferon: [REDACTED]
- Briumvi vs Plegridy: [REDACTED]
- Briumvi vs Octan glatirameru: [REDACTED]
- Briumvi vs Tecfidera: [REDACTED]
- Briumvi vs Teryflunomid: [REDACTED]
- Briumvi vs Zeposia: [REDACTED]
- Briumvi vs Ponvory: [REDACTED]
- Briumvi vs Mavenclad: [REDACTED]

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. 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	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono analizę z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Na podstawie badań ULTIMATE I i II oraz przeglądu systematycznego z metaanalizą badań RCT (Samjoo 2023).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (64 lata), średnia wieku na wejściu do modelu ██████████. Zgodnie z modelem wnioskodawcy śmiertelność pacjentów wynosi >99,5% w ostatnim cyklu modelu (100 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	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości

#### Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „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.”
- „(...) 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.”
- „(...) założenie braku sekwencyjności terapii modulującej przebieg stwardnienia rozsianego – założono, że po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych pacjent poddawany jest wyłącznie opiece wspomagającej. (...)”

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

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności. Jako uzasadnienie wskazano, iż zgodnie z dostępnymi źródłami, stosowanie porównywanych interwencji może wpływać na różnice w długości życia oraz długości życia skorygowanego o jakość. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy. Wnioskodawca wyniki dla ofatumumabu i okrelizumabu ograniczył do kosztów ich stosowania, analiza kosztów-użyteczności została przeprowadzona w formie analizy wrażliwości (dodatkowej opcji), natomiast ze względu na istotność komparatorów, analitycy AOTMiT przedstawili wyniki jako część analizy podstawowej.

W AE wnioskodawcy jako komparatory dla terapii ublituksymabem uwzględniono technologie refundowane w Polsce, w ramach programu lekowego B.29, w I linii leczenia: ofatumumab, okrelizumab, interferon beta-1a,

interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, ozanimod, kladrybinę. Komparatory zostały dobrane prawidłowo. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 3.6.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. 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 założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

W AE skuteczność komparatorów przyjęto na podstawie wyników z badań ULTIMATE i przeglądu systematycznego z metaanalizą badań RCT (Samjoo 2023).

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano m.in. z: danych od wnioskodawcy (dot. ceny leku Briumvi), danych z Informatora o umowach NFZ, Obwieszczenia MZ, badania Orlewska 2005, badania Szmurło 2014, badania Selmaj 2017, badania Dusankova 2012, Zarządzeń Prezesa NFZ i ich załączników, danych GUS, innych analiz ekonomicznych, raportów refundacyjnych NFZ, Komunikatów DGL.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości skrajnych dla składowych kosztowych i cen. Testowano model z użyciem różnych parametrów wejściowych w celu sprawdzenia zasadności kierunków zmian. W wyniku przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w formułach i działaniu modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł badań umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

W ramach oceny konwergencji, odnaleziono jedną analizę ekonomiczną zgodną z kryteriami włączenia do AE wnioskodawcy – *Smets 2023*. Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że ublituksymab w porównaniu do okrelizumabu nie jest kosztowo-efektywny. Uzyskanie kosztowej-efektywności wymagałoby aby koszt ublituksymabu był o ok. 25% niższy od kosztu okrelizumabu.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

## 5.4. Komentarz Agencji

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Model AE wnioskodawcy obejmuje rozpoczęcie terapii wśród pacjentów o scharakteryzowanej strukturze EDSS. Na początku pierwszego cyklu pacjenci są rozmieszczeni zgodnie ze stanem zdrowia uczestników badań ULTIMATE I i II. W kolejnych cyklach rozmieszczenie pacjentów zależy od ich rozmieszczenia w poprzednim cyklu, macierzy przejść między stanami oraz ryzyka zgonu z każdego stanu modelu.

W AE wnioskodawcy uwzględniono standardowe wagi użyteczności przypisane do poszczególnych stanów EDSS oraz spadki użyteczności związane z wystąpieniem rzutów choroby. W AE wnioskodawcy wykorzystano wyniki z badania Orme 2007. Model zawiera również zestawy danych wag użyteczności z badania Hawton 2016,

badania Selmaj 2018 oraz danych z badań OPERA, uzupełnionych informacjami z badania Orme 2007. Wpływ rzutu choroby został określony na podstawie danych z badania Orme 2007.

Uwzględnione w modelu dane kliniczne, dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji, pochodziły w większości z badań ULTIMATE I i II oraz przeglądu systematycznego z metaanalizą badań RCT (Samjoo 2023).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariancie z RSS, stosowanie ublituksymabu w miejsce komparatorów, z wyjątkiem ofatumumabu i okrelizumabu, jest [REDACTED].

W wariancie z RSS, stosowanie ublituksymabu w miejsce ofatumumabu, jest [REDACTED].

W wariancie z RSS, stosowanie ublituksymabu w miejsce okrelizumabu jest [REDACTED].

Oszacowany ICUR w wariancie z RSS znajduje się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji dla porównania ublituksymabu z interferonem beta-1a (produkt leczniczy Rebif 44) oraz z ozanimodem. Dla porównań z pozostałymi komparatorami ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności.

W wariancie bez RSS stosowanie ublituksymabu w miejsce ofatumumabu i okrelizumabu, jest droższe i mniej skuteczne.

Oszacowany ICUR w wariancie bez RSS znajduje się powyżej progu opłacalności dla wszystkich porównań.

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto nieuwzględniającej proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto uwzględniającej proponowany instrument dzielenia ryzyka, z wyjątkiem oszacowania dla porównania z interferonem beta-1a (produkt leczniczy Rebif 44) oraz ozanimodem.

## 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 Briumvi (ublituksymab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach istniejącego programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ).

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze: istniejący i nowy. Scenariusz istniejący stanowił przedłużenie obecnego stanu praktyki klinicznej leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce, w którym nie jest refundowana wnioskowana technologia. Natomiast nowy scenariusz przedstawiał najbardziej prawdopodobne następstwa finansowe objęcia refundacją produktu leczniczego Briumvi we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącego programu lekowego B.29

W obu scenariuszach analizowano 3 warianty: prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W AWB przedstawiono wyniki w wariantach z i bez uwzględnienia RSS.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie dostępnych danych dotyczących polskiej populacji chorych na RRSM. W obliczeniach uwzględniono informacje na temat:

- liczebności całkowitej populacji pacjentów leczonych w programach dla stwardnienia rozsianego raportowane w uchwałach Rady NFZ za lata 2016 – I połowa 2024 i danych z portalu „Statystyka NFZ” za lata 2017 – 2023. Uwzględniono aktualnie obowiązującą klasyfikację leków do poszczególnych programów;
- średniego ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń (tj. zakończenie leczenia, kontynuacja leczenia, rozpoczęcie kolejnej linii leczenia I linii lub przejście do II linii) określone na podstawie wyników analizy danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych.

W ramach oszacowania liczebności populacji uwzględniono pacjentów którzy będą rozpoczynali leczenie w 2 letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono pacjentów włączanych do programu po raz pierwszy oraz pacjentów, którzy zmieniają leczenie w obrębie programu B.29. na leczenie z wykorzystaniem leków I linii. Całkowita liczba pacjentów została oszacowana na [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

##### Udziały

Populację docelową oszacowano z wykorzystaniem prognozy Wnioskodawcy dotyczącej udziałów leku Briumvi w populacji pacjentów zmieniających lub rozpoczynających leczenie w danym roku w ramach I linii leczenia. Prognoza ta oparta była na informacjach z innych rynków europejskich i wskazywała na przejście 3,0% pacjentów w 1. roku oraz 9,7% w 2. roku refundacji wnioskowanej technologii ([redacted]). W ten sposób oszacowana liczba pacjentów stanowiła całkowitą populację w scenariuszu istniejącym jak i nowym. W scenariuszu istniejącym stosowano technologię alternatywną

Struktura udziałów komparatorów w scenariuszu istniejącym została oszacowana na podstawie danych NFZ. Szczegóły zostały przedstawione w Tabeli 36.

W scenariuszu nowym produkt leczniczy Briumvi będzie stosowany w całej populacji tj 117 i 391) tym samym przejmie udziały wszystkich leków stosowanych w scenariuszu istniejącym.



Tabela 36. Struktura udziałów technologii alternatywnych w scenariuszu istniejącym

Komparatory	Scenariusz istniejący		
	Odsetek pacjentów w I i II roku	Liczba pacjentów w I roku	Liczba pacjentów w II roku
Kesimpta	■	■	■
Ocrevus	■	■	■
Avonex	■	■	■
Rebif 44	■	■	■
Betaferon	■	■	■
Plegridy	■	■	■
Octan glatirameru	■	■	■
Tecfidera	■	■	■
Teryflunomid	■	■	■
Zeposia	■	■	■
Ponvory	■	■	■
Mavenclad	■	■	■
suma	■	■	■

**Koszty**

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry kosztowe, różnicujące porównywane technologie:

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

Koszty uwzględnione w AWB wnioskodawcy zostały szczegółowo przedstawione w niniejszym dokumencie w rozdziale AĖ.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku* (scenariusz skrajny: min-maks)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym** (scenariusz skrajny: min-maks)		

\*Wartość ta uwzględnia nowych pacjentów, pierwszy raz włączanych do leczenia I linii w PL B.29 oraz pacjentów zmieniających leczenie w ramach I linii.

\*\*Liczba pacjentów stosujących lek Briumvi 117 i 391 odpowiednio w I i II roku refundacji odnosi się do pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku. Zgodnie z modelem wnioskodawcy pod koniec I roku lek Briumvi będzie stosowało 112 pacjentów natomiast pod koniec II roku 473 pacjentów.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy-wariant prawdopodobny

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Podanie/wydanie leków oraz koszt monitorowania				
Koszt Kesimpta				
Koszt Ocrevus				
Koszt pozostałych leków I linii programu B.29.				
Koszt opieki standardowej, w tym koszt leczenia rzutów choroby				
<b>Koszty sumaryczne</b>			3 375 459 zł	16 228 429 zł
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Podanie/wydanie leków oraz koszt monitorowania				
Koszt Kesimpta				
Koszt Ocrevus				
Koszt pozostałych leków I linii programu B.29.				
Koszt opieki standardowej, w tym koszt leczenia rzutów choroby				
<b>Koszty sumaryczne</b>			12 766 477 zł	56 085 296 zł
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Podanie/wydanie leków oraz koszt monitorowania				
Koszt Kesimpta				
Koszt Ocrevus				
Koszt pozostałych leków I linii programu B.29.				
Koszt opieki standardowej, w tym koszt leczenia rzutów choroby				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne			9 391 017 zł	39 856 867 zł

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą 3,38 mln PLN i 16,23 mln PLN w I i II roku.

W scenariuszu nowym **z RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Briumvi we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku.

W scenariuszu nowym **bez RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą 12,77 mln PLN i 56,09 mln PLN odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Briumvi we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 9,39 mln PLN i 39,86 mln PLN odpowiednio w I i II roku.

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

Tabela 39. 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	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy – Zgodnie z wytycznymi AOTMiT: „Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące)”. Należy zwrócić uwagę, że w dwuletnim horyzoncie czasowym nie dochodzi do osiągnięcia równowagi, a w kolejnych latach należy spodziewać się wzrostu udziałów okrelizumabu oraz ofatumumabu, i tym samym kosztów inkrementalnych.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Mając na uwadze, iż ublituksymab będzie 3 w kolejności lekiem z klasy anty-CD20, refundowanym we wnioskowanym wskazaniu (po ofatumumabie refundowanym od listopada 2022 roku oraz okrelizumabie refundowanym od lipca 2023 roku) należy się spodziewać, że wykorzystanie wnioskowanej technologii będzie niższe od przytoczonego powyżej. Tym samym w ramach analizy podstawowej uwzględniono oczekiwaną sprzedaż wnioskowanej technologii określoną na podstawie prognozy Wnioskodawcy. Prognoza ta oparta była na informacjach z innych rynków europejskich i wskazywała (po konwersji na liczbę pacjentów) na przejście 3,0% pacjentów modyfikujących leczenie w 1. roku oraz 9,7% modyfikujących leczenie w 2. roku refundacji wnioskowanej technologii.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskodawca szacował liczbę pacjentów na podstawie informacji publikowanych przez NFZ (uchwały Rady NFZ w latach 2017 - 2023 oraz portal Statystyka NFZ) określono liczebność całkowitą pacjentów stosujących dane leki każdego roku w latach 2016 – 2023.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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	Rozdział 2.1 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości

### 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.

W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie (m.in. "bez korekty stosowania kilku leków w roku" – założenie o braku stosowania kilku terapii lekowych w ciągu roku, „kształt przejmowanego rynku na podstawie % wykorzystania leków w programie w 2023 (wszyscy pacjenci), „wszyscy rozpoczynają od początku roku”).

W związku z faktem, że wszystkie koszty oszacowane w analizie wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach opisanych w AE, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszej AWA BIA.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

**Tabela 40. Zestawienie przykładowych zmiennych testowanych w ramach analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy wariant z RSS.**

Wariant	Wynik BIA [mln PLN]		Zmiana względem wariantu podstawowego [%]	
	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
<u>Analiza podstawowa</u> (wariant prawdopodobny)	■	■	■	■
<u>Analiza scenariuszy skrajnych (wariant minimalny)</u>	■	■	■	■
<u>Analiza scenariuszy skrajnych (wariant maksymalny)</u>	■	■	■	■
Docelowe wykorzystanie na podstawie fumaranu dimetylu	■	■	■	■
Docelowe wykorzystanie na podstawie ozanimodu	■	■	■	■
Docelowe wykorzystanie na podstawie ponasimodu	■	■	■	■
Docelowe wykorzystanie na podstawie średniej z leków I linii	■	■	■	■
Docelowe wykorzystanie na podstawie średniej z wszystkich	■	■	■	■

Wariant	Wynik BIA [mln PLN]		Zmiana względem wariantu podstawowego [%]	
	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
Oficjalne ceny komparatorów	■	■	■	■

W tabeli przedstawiono zmienne, które najbardziej wpłynęły na analizę (z uwzględnieniem RSS).

Określony w analizie wrażliwości zakres zmienności wyników analizy wyniósł:



Największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet miały parametry:

- Docelowe wykorzystanie na podstawie fumaranu dimetylu,
- Docelowe wykorzystanie na podstawie średniej z leków I linii,
- Docelowe wykorzystanie na podstawie średniej z wszystkich.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki BIA wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem wnioskowanej technologii medycznej do refundacji.

Oszacowania zostały przeprowadzone w 2 letnim horyzoncie czasowym, co w przypadku terapii przedmiotowej jednostki chorobowej, jest za krótkim czasem dla osiągnięcia równowagi rynkowej. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż w związku z dynamicznie zmieniającym się rynkiem leków i wprowadzaniem do refundacji nowych technologii w terapii MS, nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnych długoterminowych oszacowań.

## **7. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag.



## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Briumvi (ublituksymab) we wskazaniu nawracającego stwardnienia rozsianego 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 27.01.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Briumvi, ublituksymab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2024, NICE 2024). Według Niemieckiej Agencji Leków G-BA oceniającej terapię nie wykazuje dodatkowych korzyści w stosunku do zastosowanych komparatorów. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla Briumvi (ublituksymab)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>SMC 2024 (Szkocja)</b>	Nawracające Stwardnienie Rozsiane	<b>Rekomendacja pozytywna:</b> Agencja Leków rekomenduje stosowanie ublituksymab (Briumvi).
<b>NICE 2024 (Wielka Brytania)</b>	Nawracające Stwardnienie Rozsiane	<b>Rekomendacja pozytywna:</b> Ublituksymab jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym stwardnieniem rozsianym. NICE podaje także, iż ublituksymab to kolejna opcja leczenia, która działa w podobny sposób jak ocrelizumab i ofatumumab i byłaby oferowana tej samej populacji. Dowody z badań klinicznych wskazują, że ublituksymab jest bardziej skuteczny w zmniejszaniu liczby nawrotów niż teriflunomid. Ublituksymab nie został bezpośrednio porównany w badaniu klinicznym z ocrelizumabem i ofatumumabem. Jednak wyniki pośredniego porównania sugerują, że prawdopodobnie działa on równie dobrze jak te leki. Porównanie ublituksymabu z ocrelizumabem i ofatumumabem przy użyciu metod porównania kosztów NICE sugeruje, że ublituksymab ma podobne korzyści i niższe koszty niż ocrelizumab i ofatumumab. W związku z tym zaleca się stosowanie ublituksymabu.
<b>G-BA 2024 (Niemcy)</b>	Nawracające Stwardnienie Rozsiane	Niemiecka Agencja Leków G-BA wskazała niewielki dodatkowy wpływ działania leku u pacjentów z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RMS), którzy nie otrzymali jeszcze terapii modyfikującej przebieg choroby i nie wykazują ciężkiej progresji choroby w porównaniu do komparatorów (Fumaran dimetylu lub fumaran dioksymelu lub octan glatirameru lub interferon beta-1a lub interferon beta-1b lub teriflunomid). W przypadku pacjentów z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS), którzy nie otrzymali jeszcze leczenia modyfikującego przebieg choroby i wykazują oznaki ciężkiej progresji choroby, jak również dorośli, którzy wykazują aktywną progresję choroby pomimo leczenia terapią modyfikującą przebieg choroby nie wykazano żadnych dodatkowych korzyści ze stosowania leku w porównaniu do komparatorów (fingolimod, natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab, ozanimod i poniesimod).

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nd.	nd.	nd.
Belgia	nd.	nd.	nd.
Bułgaria	nd.	nd.	nd.
Chorwacja	nd.	nd.	nd.
Cypr	nd.	nd.	nd.
Czechy	nd.	nd.	nd.
Dania	nd.	nd.	nd.
Estonia	nd.	nd.	nd.
Finlandia	nd.	nd.	nd.
Francja	nd.	nd.	nd.
Grecja	nd.	nd.	nd.
Hiszpania	Tak	-pierwsza linia leczenia w przypadku RMS z aktywną chorobą tylko u pacjentów z szybkim i agresywnym przebiegiem choroby - 2 linia jako alternatywa leczenia dla pacjentów z RRMS lub SPMS z aktywną chorobą, którzy nie reagują na co najmniej umiarkowane leczenie modyfikujące przebieg choroby	Nie
Holandia	Nie	nd.	nd.
Irlandia	nd.	nd.	nd.
Islandia	nd.	nd.	nd.
Liechtenstein	nd.	nd.	nd.
Litwa	nd.	nd.	nd.
Luksemburg	nd.	nd.	nd.
Łotwa	nd.	nd.	nd.
Malta	nd.	nd.	nd.
Niemcy	Tak	Przedmiot rezolucji G-BA	Nie
Norwegia	nd.	nd.	nd.
Portugalia	nd.	nd.	nd.
Rumunia	nd.	nd.	nd.
Słowacja	nd.	nd.	nd.
Słowenia	nd.	nd.	nd.
Szwajcaria	nd.	nd.	nd.
Szwecja	nd.	nd.	nd.
Węgry	nd.	nd.	nd.
Włochy	nd.	nd.	nd.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Briumvi jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W żadnym z krajów nie stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.12.2024 r., znak PRL.4500.3639.2024.14JWI (data wpływu do AOTMiT 12.12.2024 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. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego i ustalenia ceny zbytu netto:

- Briumvi, Ublituximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg/6 ml, 1 fiolka, kod GTIN: 08436027472384

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.01.2025 r., znak OT.423.1.78.2024.8.KP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.02.2025 r.

### Problem zdrowotny

ICD-10 G35 – Stwardnienie rozsiane

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.

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

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.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z projektem opisu programu lekowego B.29, populację docelową dla leku ublituksymab stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia w I linii. Kryteria włączenia do terapii ublituksymabem i.v., są tożsame z kryteriami dla następujących terapii stosowanych w I linii: interferon beta-1a i.m., octan glatirameru s.c., fumaran dimetylu p.o., peginterferon beta-1a s.c., teryflunomid p.o., ozanimod p.o., ponesimod p.o., ofatumumab s.c., okrelizumab i.v.

Ofatumumab, okrelizumab i ublituksymab to przeciwciała monoklonalne o zbliżonym mechanizmie działania, które selektywnie są skierowane przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20.

Podsumowując, wybór technologii alternatywnych jest uzasadniony. Biorąc jednak pod uwagę drogę podania oraz mechanizm działania dostępnych opcji terapeutycznych w ramach I linii leczenia, ublituksymab będzie w pierwszej kolejności rozważany jako alternatywa dla terapii opartych na ofatumumabie i okrelizumabie.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 137), w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)” obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są, **w terapii postaci rzutowo - remisyjna (RRMS) w I linii leczenia:** interferon beta-1a i.m., interferon beta-1b s.c., peginterferon beta-1a s.c., octan glatirameru s.c., fumaran dimetylu p.o., teryflunomid p.o., ozanimod p.o., ponesimod p.o., ofatumumab s.c., okrelizumab i.v., kladrybina p.o.;

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Briumvi (ublituksymab, 150 mg koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono m.in:

- 2 randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badania kliniczne III fazy, oceniające efekty stosowania ublituksymabu w bezpośrednim porównaniu z teryflunomidem, przeprowadzone w populacji dorosłych (w wieku 18-55 lat) pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego: ULTIMATE I i ULTIMATE II, wraz z fazą przedłużoną.
- 11 przeglądów systematycznych, w tym:
  - 2 z meta-analizą sieciową (NMA): Samjoo i wsp. 2023 oraz Grace A. Lin i wsp. 2023, uwzględniające porównaniu ublituksymabu z komparatorami;
  - 1 z meta-analizą: Mukhtar i wsp. 2022;
  - 8 bez meta-analizy: Sharma i wsp. 2022, Kaegi i wsp. 2022, Margoni i wsp. 2022, Cotchett i wsp. 2022, Carlson i wsp. 2024, Ancau i wsp. 2019, Chmielewska i wsp. 2023 oraz Delgado i wsp. 2024.

### Bezpośrednie porównanie UBX vs TERI (badania ULTIMATE I i ULTIMATE II)

Dla pierwszorzędowego PK „roczny wskaźnik rzutów (ARR)”, w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II, dla porównania UTX vs TERI, wykazano IS różnice na korzyść UTX.

Dla PK „czas do wystąpienia rzutu i odsetek pacjentów z co najmniej jednym rzutem”, dla porównania UTX vs TERI zarówno w badaniach, jak i w ramach meta-analizy, wykazano występowanie IS różnic na korzyść UTX dla wszystkich ocenianych wariantów.

Dla drugorzędowych PK „potwierdzona progresja niepełnosprawności po 12 i 24 tygodniach”, w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II dla porównania UTX vs TERI, nie wykazano IS różnic.

Dla drugorzędowych PK „Brak dowodów na aktywność choroby pomiędzy 24 a 96 tygodniem” i „Zmiana wyniku w skali Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) do 96 tygodnia”, dla porównania UTX vs TERI w ramach meta-analizy, wykazano występowanie IS różnicy na korzyść UTX. Dla drugorzędowego PK „Pogorszenie wyniku w teście Symbol Digit Modalities (SDMT), do 96 tygodnia” nie wykazano IS różnic dla porównywanych interwencji

Dla pozostałych drugorzędowych PK związanych z progresją niepełnosprawności i brakiem dowodów na aktywność choroby, przeprowadzona meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II wskazuje, iż dla porównania UTX vs. TERI występują IS różnice na korzyść dla UTX dla następujących parametrów:

- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby (NEDA-3) pomiędzy 0 a 96 tygodniem terapii (NNT=4);
- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby (NEDA-4) pomiędzy 24 a 96 tygodniem terapii, przy przyjętej rocznej granicy dla redukcji objętości mózgu wynoszącej odpowiednio 0,4%, 0,8% i 1,2% (odpowiednio NNT=4, NNT=3, NNT=2);
- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby (NEDA-3) pomiędzy 24 a 96 tygodniem terapii, zarówno w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych DMT, a także w subpopulacji pacjentów z początkiem choroby  $\leq 3$  lat przed diagnozą jak i  $>3$  lat przed diagnozą choroby;
- niższe ryzyko wystąpienia rzutu (NNT=9);
- niższe ryzyko wystąpienia zmian GD+ (NNT=3);
- niższe ryzyko wystąpienia nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 (NNT=2);

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów progresją choroby, a także roczną utratą objętości mózgu wynoszącą ponad 0,4%; 0,8% czy 1,2%. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy (tabela 8, str. 60-62)

Analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i II, wykazała brak IS różnic dla porównania UTX vs. TERI w zakresie szybkości przetwarzania informacji (funkcji poznawczych) na podstawie wyniku w teście Symbol Digit Modalities (SDMT), do 96 tygodnia terapii.

Przeprowadzona meta-analiza badań ULTIMATE I i II, dla porównania UTX vs TERI wykazała na korzyść grupy leczonej UTX, IS:

- mniejszą liczbę nowych zmian GD+;
- mniejszą liczbę nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 w przeliczeniu na skan, w czasie 96 tygodni terapii.
- niższą objętością hipointensywnych zmian w sekwencji T1;
- niższą procentową redukcją objętości wzgórza w 96 tygodniu terapii.

Nie wykazano IS różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie zmiany objętości mózgu do 96 tygodnia terapii.

#### Wyniki opracowań wtórnych

##### *Samjoo 2023*

W ramach NMA wykazano, iż stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z IS redukcją rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu do następujących komparatorów dodatkowych:

- interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
- interferonu beta-1b podawanego podskórnie, 250 µg co dwa dni;
- teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
- octanu glatirameru podawanego podskórnie, 40 mg trzy razy w tygodniu;
- interferonu beta-1a podawanego podskórnie, 44 µg trzy razy w tygodniu;
- octanu glatirameru podawanego podskórnie, 20 mg raz dziennie;
- fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
- placebo.

W ramach NMA wykazano, iż stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z brakiem IS redukcji rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu do:

- głównych komparatorów:
  - ofatumumabu podawanego podskórnie, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - kladrybiny podawanej doustnie 3,5 mg / kg;
  - ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie.

Spośród komparatorów, prawdopodobieństwo, że UTX jest najskuteczniejszą metodą leczenia w odniesieniu do ARR wyniosło 21% (średni wynik *p-best*). Był to drugi wynik po ofatumumabie (23%). Wartość SUCRA dla UTX wyniosła 87%, i również był to drugi wynik ofatumumabie (wartość SUCRA 90%). W poniższej tabeli przedstawiono Ranking SCURA oraz wynik *p-best* ocenianych terapii w zakresie ARR.

W badaniu przedstawiono również wyniki dla PK: 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-3) oraz 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-6). Nie wykazano IS różnic między UTX a wszystkimi komparatorami dla obu tych PK.

Spośród komparatorów, prawdopodobieństwo, że UTX jest najskuteczniejszą metodą leczenia w odniesieniu do CDP-3 wyniosło 6-7% (średni wynik *p-best*), i był to trzeci wynik po okrelizumabie (37%-43%) i ofatumumabie (20-30%). Wartość SUCRA dla UTX wyniosła 63% i było to czwarty wynik po okrelizumabie (wartość SUCRA 92-93%), ofatumumabie (wartość SUCRA 87-90%) oraz ponesimodzie (wartość SUCRA 65-66%). W poniższej tabeli przedstawiono Ranking SCURA oraz wynik *p-best* ocenianych terapii w zakresie CDP-3.

Spośród komparatorów, prawdopodobieństwo, że UTX jest najskuteczniejszą metodą leczenia w odniesieniu do CDP-6 wyniosło 17-19% w zależności od definicji punktu końcowego (średni wynik *p-best*) i był to najwyższy wynik przed ofatumumabem (6-15%) i okrelizumabem (12-15%). Wartość SUCRA dla UTX wyniosła 70-72%, i był to trzeci wynik po okrelizumabie (wartość SUCRA 77-79%) i ofatumumabie (wartość SUCRA 72-80%). W poniższej tabeli przedstawiono Ranking SCURA oraz wynik *p-best* ocenianych terapii w zakresie CDP-6.

### ICER 2023

W ramach NMA wykazano, iż stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z IS redukcją rocznego wskaźnika rzutów (ARR) w porównaniu do następujących komparatorów dodatkowych:

- Interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
- teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
- fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
- placebo.

W ramach NMA wykazano, iż stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z brakiem IS redukcji rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu do:

- głównych komparatorów:
  - ofatumumabu podawanego podskórnym, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a, podawanego podskórnym w dawce 44 µg.

W badaniu przedstawiono również wyniki dla PK: 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-3) oraz 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-6). Nie wykazano IS różnic między UTX a wszystkimi komparatorami dla obu tych PK

Spośród analizowanych w AKL technologii, UTX zajął trzecie miejsce po ofatumumabie i okrelizumabie w zakresie redukcji ryzyka potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności.

Spośród analizowanych w AKL technologii, UTX zajął trzecie miejsce po ofatumumabie i okrelizumabie w zakresie redukcji ryzyka potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności.

*Przeglądy systematyczne bez meta-analizy (Sharma i wsp. 2022, Kaegi i wsp. 2022, Margoni i wsp. 2022, Cotchett i wsp. 2022, Carlson i wsp. 2024, Ancau i wsp. 2019, Chmielewska i wsp. 2023 oraz Delgado i wsp. 2024).*

W przeglądach systematycznych wskazano UTX jako cenną opcję terapeutyczną w leczeniu RRMS. Wyniki przeprowadzonej meta-analizy badań ULTIMATE I i ULTIMATE II wskazują, że stosowanie UTX w porównaniu z TER1, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego wiąże się z IS:

- niższym rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR);
- niższą liczbą zmian GD+;
- niższą liczbą nowych lun nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;
- większą (3,3-krotnie) szansą na uzyskanie braku aktywności choroby (NEDA).

### Analiza bezpieczeństwa

#### Bezpośrednie porównanie UBX vs TER1 (badania ULTIMATE I i ULTIMATE II)

W ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono:

- z badania ULTIMATE I: 273 pacjentów z grupy UTX i 275 z grupy TER1;
- z badania ULTIMATE II: 272 pacjentów z grupy UTX i 273 z grupy TER1.



W ramach meta-analiza badań ULTIMATE I i II wykazano, iż stosowanie UTX w porównaniu z TERI w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, przez okres 96 tyg., wiąże się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$  stopniu nasilenia (NNH=13);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (NNH=28), [w badaniu ULTIMATE II różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie];
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=28), [w poszczególnych badaniach ULTIMATE I i II, różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie]

W ramach meta-analiza badań ULTIMATE I i II wykazano, iż stosowanie UTX w porównaniu z TERI w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, przez okres 96 tyg., wiąże się z IS brakiem różnic w ryzyku wystąpienia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- infekcji;
- ciężkich infekcji [w badaniu ULTIMATE I wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko po zastosowaniu UTX (NNH=30)];
- nowotworów złośliwych;
- zgonu

W grupie UTX odnotowano trzy zgony – w wyniku: zapalenia płuc, zapalenia mózgu po odrze i zapalenia jajowodów po ciąży pozamacicznej.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane, raportowane u co najmniej 10% pacjentów z grupy UTX: reakcje związane z wlewem (47,7%), ból głowy (34,3%), zapalenie nosogardła (18,3%), gorączka (13,9%) i nudności (10,6%).

Najczęstsze zdarzenia niepożądane, raportowane u co najmniej 10% pacjentów z grupy TERI: ból głowy (26,6%), zapalenie nosogardła (17,9%), łysienie (15,3%), reakcje związane z wlewem (12,2%) i biegunka (10,6%).

W ramach meta-analiza badań ULTIMATE I i II wykazano, iż stosowanie UTX w porównaniu z TERI w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, przez okres 96 tyg., wiąże się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia:

- zapalenia gardła (NNH=27);
- limfopenii (NNH=11);
- zaburzeń kardiologicznych ogółem (NNH=30), w tym tachykardii zatokowej (NNH=36);
- bólu brzucha (NNH=24);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (NNH=4), w tym: gorączki (NNH=11), objawów grypopodobnych (NNH=12), dreszczy (NNH=18), hipertermii (NNH=19);
- zranień, zatruc i komplikacji związanych z procedurami ogółem (NNH=22), w tym: reakcji związanych z infuzją (NNH=22);
- nieprawidłowości w wynikach badań ogółem (NNH=12). W tym: obniżenia liczby limfocytów (NNH=13), wzrostu poziomi aminotransferazy asparaginianowej (NNH=38);
- zaburzeń ze strony układu nerwowego ogółem (NNH=9), w tym: bólu głowy (NNH=13),
- bezsenności (NNH=31);
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (NNH=13), w tym: podrażnienia gardła (NNH=41);
- zaburzeń naczyniowych (NNH=35), w tym: nadciśnienia (NNH=35);

W ramach meta-analiza badań ULTIMATE I i II wykazano, iż stosowanie UTX w porównaniu z TERI w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, przez okres 96 tyg., wiąże się z IS brakiem różnic w ryzyku wystąpienia:

- zapalenia nosogardła;

- infekcji dróg oddechowych;
- infekcji dróg moczowych;
- infekcji wirusem opryszczki (Herpes zoster);
- zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem;
- anemii;
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem, w tym: nudności, biegunki, zaparcia, niestrawności, bólu zęba, bólu nadbrzusza;
- zmęczenia, osłabienia;
- zaburzeń układu immunologicznego ogółem;
- infekcji i zakażeń pasożytniczych ogółem, w tym: zapalenia nosogardła, infekcji dróg oddechowych, infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji wirusowej dróg oddechowych, zapalenia pęcherza, zapalenia zatok, kataru, opryszczki jamy ustnej, infekcji dróg moczowych;
- wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej,
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem, w tym: bólu pleców, bólu stawów, bólu kończyn;
- zawrotów głowy;
- zaburzeń psychiatrycznych ogółem, w tym: lęku;
- zaburzeń nerek i dróg moczowych ogółem;
- zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem, w tym bolesnego miesiączkowania;
- bólu jamy ustnej i gardła;

#### Przegląd systematyczny z meta-analizą ICER 2023

##### *Podsumowanie wyników badań ULIMATE I i II*

W badaniach ULIMATE I i II ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 10,8% pacjentów w grupie UTX i 7,3% pacjentów w grupie TER1. W grupie otrzymującej UTX odnotowano trzy zgony, z których jeden uznano za możliwy skutek zapalenia płuc związanego z leczeniem.

Większy odsetek pacjentów przerwał leczenie z powodu działań niepożądanych w grupie UTX (4,2%) w porównaniu z TER1 (0,7%). Stwierdzono zauważalną różnicę w częstości występowania przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych w grupach otrzymujących UTX, w badaniach ULIMATE I i II wynoszący odpowiednio 6,6% i 1,8%. Nie przedstawiono wyjaśnienia tej rozbieżności w zaprzestaniu leczenia.

##### *Wyniki dla wszystkich analizowanych DMT - przeciwciała monoklonalne*

UTX i inne leki z grupy przeciwciał monoklonalnych niosą ze sobą zwiększone ryzyko ciężkich infekcji ze względu na mechanizm działania polegający na zmniejszaniu liczby limfocytów B. Zakażenia te często obejmują drogi oddechowe i moczowe. Zaleca się monitorowanie poziomu immunoglobulin, aby uniknąć wystąpienia hipogammaglobulinemii, która oprócz zwiększonego ryzyka ciężkiego zakażenia oportunistycznego lub nawracających zakażeń może również zakłócać podawanie szczepionek „żywych” lub „żywych atenuowanych” do czasu uzupełnienia liczby limfocytów B. Stosowanie tej grupy DMT często powodowało występowanie reakcji związanych z wlewem i wstrzyknięciem. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa z badań przedłużonych i badań obserwacyjnych związanych z okrelizumabem, ofatumumabem, natalizumabem i rytuksymabem były zasadniczo zgodne z kluczowymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z badań klinicznych.

W retrospektywnej analizie obserwacyjnej 82 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych okrelizumabem stwierdzono kilka nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa: dwa przypadki ciężkiej babeszjozy oraz po jednym przypadku reaktywacji liszaja płaskiego, agranulocytozy, ciężkiej limfopenii i ciąży pozamacicznej.

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

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

W AE wnioskodawcy uwzględniono standardowe wagi użyteczności przypisane do poszczególnych stanów EDSS oraz spadki użyteczności związane z wystąpieniem rzutów choroby. W AE wnioskodawcy wykorzystano wyniki z badania Orme 2007. Model zawiera również zestawy danych wag użyteczności z badania Hawton 2016,

badania Selmaj 2018 oraz danych z badań OPERA, uzupełnionych informacjami z badania Orme 2007. Wpływ rzutu choroby został określony na podstawie danych z badania Orme 2007.

Uwzględnione w modelu dane kliniczne, dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji, pochodziły w większości z badań ULTIMATE I i II oraz przeglądu systematycznego z metaanalizą badań RCT (Samjoo 2023).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariancie z RSS, stosowanie ublituksymabu w miejsce komparatorów, z wyjątkiem ofatumumabu i okrelizumabu, jest [REDACTED].

W wariancie z RSS, stosowanie ublituksymabu w miejsce ofatumumabu, jest [REDACTED].

W wariancie z RSS, stosowanie ublituksymabu w miejsce okrelizumabu jest [REDACTED].

Oszacowany ICUR w wariancie z RSS znajduje się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji dla porównania ublituksymabu z interferonem beta-1a (produkt leczniczy Rebif 44) oraz z ozanimodem. Dla porównań z pozostałymi komparatorami ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności.

W wariancie bez RSS stosowanie ublituksymabu w miejsce ofatumumabu i okrelizumabu, jest droższe i mniej skuteczne.

Oszacowany ICUR w wariancie bez RSS znajduje się powyżej progu opłacalności dla wszystkich porównań.

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto nieuwzględniającej proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto uwzględniającej proponowany instrument dzielenia ryzyka, z wyjątkiem oszacowania dla porównania z interferonem beta-1a (produkt leczniczy Rebif 44) oraz ozanimodem.

### 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 Briumvi (ublituksymab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach istniejącego programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ).

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie dostępnych danych dotyczących polskiej populacji chorych na RRSM. W obliczeniach uwzględniono informacje na temat:

- liczebności całkowitej populacji pacjentów leczonych w programach dla stwardnienia rozsianego raportowane w uchwałach Rady NFZ za lata 2016 – I połowa 2024 i danych z portalu „Statystyka NFZ” za lata 2017 – 2023. Uwzględniono aktualnie obowiązującą klasyfikację leków do poszczególnych programów;
- średniego ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń (tj. zakończenie leczenia, kontynuacja leczenia, rozpoczęcie kolejnej linii leczenia I linii lub przejście do II linii) określone na podstawie wyników analizy danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych.

Populację docelową oszacowano z wykorzystaniem prognozy wnioskodawcy dotyczącej udziałów leku Briumvi w populacji pacjentów zmieniających lub rozpoczynających leczenie w danym roku w ramach I linii leczenia – była ona oparta na nadnych sprzedażowych z innych krajów europejskich.

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą 3,38 mln PLN i 16,23 mln PLN w I i II roku.

W scenariuszu nowym z **RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Briumvi we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku.

W scenariuszu nowym **bez RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą 12,77 mln PLN i 56,09 mln PLN odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Briumvi we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 9,39 mln PLN i 39,86 mln PLN odpowiednio w I i II roku

Określony w analizie wrażliwości zakres zmienności wyników analizy wyniósł:

[REDACTED]

[REDACTED]

Największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet miały parametry:

- Docelowe wykorzystanie na podstawie fumaranu dimetylu,
- Docelowe wykorzystanie na podstawie średniej z leków I linii,
- Docelowe wykorzystanie na podstawie średniej z wszystkich.

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

brak

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2024, NICE 2024). Według Niemieckiej Agencji Leków G-BA oceniająca terapia nie wykazuje dodatkowych korzyści w stosunku do zastosowanych komparatorów.

**Uwagi dodatkowe**

brak

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

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

## 12. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Steinman 2022	Steinman L, Fox E, Hartung HP i wsp. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. <i>N Engl J Med.</i> 2022;387(8):704-714.
Arnold 2023	Arnold DL, Steinman L, Hartung HP i wsp. Ublituximab Reduces Thalamic Volume Loss and New Lesion Formation in Participants of the ULTIMATE I and II Phase 3 Studies. <i>Multiple sclerosis journal</i> , 2023, 29(3), 246-247.
Selmaj 2022	Selmaj K, Steinman L, Fox E i wsp. Improved Quality of Life with Ublituximab in the ULTIMATE I and II Studies in Relapsing Multiple Sclerosis. <i>European journal of neurology</i> , 2022, 29, 634-635
Steinman 2019	Steinman L, Fox E, Hartung HP i wsp. Study design and patient demographics of the ULTIMATE phase III trials evaluating Ublituximab (UTX), a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody (mAb), in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS). <i>Multiple sclerosis journal</i> , 2019, 25, 523-524
Cree 2024	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
Samjoo 2013	Samjoo IA, Drudge C, Walsh S i wsp. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. <i>J. Comp. Eff. Res.</i> (2023) e230016
Drudge 2023	Drudge C, Walsh S, Tiwari S i wsp. A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials to Evaluate the Comparative Efficacy of Disease-Modifying Therapies for Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> 2023 29:2 Supplement (39-40). <a href="https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/13524585231169437">https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/13524585231169437</a>
Samjoo 2019	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
ICER 2023	ICER. Oral and Monoclonal Antibody Treatments for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. February 21, 2023 <a href="https://icer.org/wp-content/uploads/2024/05/ICER_MS_Final_Evidence_Report_05152024.pdf">https://icer.org/wp-content/uploads/2024/05/ICER_MS_Final_Evidence_Report_05152024.pdf</a>
Sharma 2022	Sharma K, Tolaymat S, Yu H i wsp. Progressive multifocal leukoencephalopathy in anti-CD20 and other monoclonal antibody (mAb) therapies used in multiple sclerosis: A review. <i>J Neurol Sci.</i> 2022;443:120459
Mukhtar 2022	Mukhtar H, Yasmeen U, Siddiqia S i wsp. Outcomes of Ublituximab compared to Teriflunomide for relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis. <i>Mult Scler Relat Disord.</i> 2022;65:104002
Kaegi 2022	Kaegi C, Wuest B, Crowley C i wsp. Systematic Review of Safety and Efficacy of Second- and Third Generation CD20-Targeting Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. <i>Front Immunol.</i> 2022;12:788830
Margoni 2022	Margoni M, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. <i>J Neurol.</i> 2022; 269(3): 1316–1334
Cotchett 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 Apr; 49: 102787
Carlson 2024	Carlson AK, Amin M, Cohen JA. Drugs Targeting CD20 in Multiple Sclerosis: Pharmacology, Efficacy, Safety, and Tolerability. <i>Drugs</i> 2024
Ancau 2019	Ancau M, Berthele A, Hemmer B. CD20 monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis: up-to-date. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2019;19(8):829-843
Chmielewska 2023	Chmielewska N, Szyndler J. Targeting CD20 in multiple sclerosis — review of current treatment strategies. <i>Polish Journal of Neurology and Neurosurgery</i> 2023, 57(3): 235–242
Delgado 2024	Delgado SR, Faissner S, Linker RA, Rammohan K. Key characteristics of anti-CD20 monoclonal antibodies and clinical implications for multiple sclerosis treatment. <i>J Neurol.</i> 2024 Apr;271(4):1515-1535.
Smets 2023	Smets I., Versteegh M., Huygens S, et al. Health-economic benefits of anti-CD20 treatments in relapsing multiple sclerosis estimated using a treatment-sequence model. <i>Multiple Sclerosis Journal— Experimental, Translational and Clinical</i> July–September 2023, 1–9 DOI: 10.1177/ 20552173231189398

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAN 2019	Alexander Rae-Grant, Gregory S Day, Ruth Ann Marrie, Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology, <i>Neurology</i> 2018;90:777-788. doi:10.1212/WNL.0000000000005347
ABN 2024	Rashid W, Ciccarelli O, Leary SM, et al., Using disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Association of British Neurologists (ABN) 2024 guidance <i>Pract Neurol</i> 2025;25:18–24.
DGN 2023	Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: <a href="http://www.dgn.org/leitlinien">www.dgn.org/leitlinien</a> ,
ECTRIN/EAN, 2018	X. Montalbana, R. Goldb, A. J. Thompson, ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis, <i>Mult Scler.</i> 2018 Feb;24(2):96-120. doi: 10.1177/1352458517751049. Epub 2018 Jan 20.



---

G-BA 2024	<a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1054/#english">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1054/#english</a>
MENACTRIMS 2023	B. Yamout, M. Al-Jumah, M.A. Sahraian, Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines, Multiple Sclerosis and Related Disorders 83 (2024) 105435
NICE 2024	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta1025/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/ta1025/chapter/1-Recommendations</a>
PTN 2023	Alina Kułakowska, Dagmara Mirowska-Guzel, Alicja Kalinowska, Leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polski Przegląd Neurologiczny 2023, tom 19, nr 3, 163–189
RACGP 2023	Brett S Travers, Benjamin K-T Tsang, Joshua L Barton Multiple sclerosis. Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis, Aust J Gen Pract. 2022 Apr;51(4):199-206. doi: 10.31128/AJGP-07-21-6103.
SMC 2024	<a href="https://scottishmedicines.org.uk/media/8855/ublituximab-briumvi-abb-final-dec-2024-for-website.pdf">https://scottishmedicines.org.uk/media/8855/ublituximab-briumvi-abb-final-dec-2024-for-website.pdf</a>

**Pozostałe publikacje**

ChPL Lek Briumvi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Briumvi (05.2024)
------------------	--

