

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Uzupełnienie do raportu HTA dla
produktu leczniczego Uplizna[®]
(inebilizumab) w leczeniu
pacjentów z chorobami ze
spektrum zapalenia nerwów
wzrokowych i rdzenia kręgowego
w odpowiedzi na uwagi AOTMiT
zawarte w piśmie
OT.423.1.3.2025.9.BLu

Kraków, marzec 2025

1. UWAGI ZAWARTE W PIŚMIE OT.423.1.3.2025.9.BLU I ODPOWIEDZI INSTYTUTU ARCANA (INAR)

Ad. 1.

UWAGA AOTMIT:

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku. (§ 2. Rozporządzenia)

W analizach wnioskodawcy cytowane jest Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. natomiast w domenie publicznej dostępne było Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. (aktualny wniosek złożono w dniu 17.10.2024 r., pierwotny – 30.09.2024 r, tj. w terminach po publikacji obwieszczenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

Zastąpienie Obwieszczenia z dnia 17 czerwca 2024 r. przez nowe Obwieszczenie z dnia 18 września 2024 r. pozostaje bez wpływu na założenia i wyniki raportu HTA. W związku z powyższym korekta dokumentów obejmuje wyłącznie aktualizację referencji.

Zastąpienie Obwieszczenia z dnia 17 czerwca 2024 r. przez nowe Obwieszczenie z dnia 18 września 2024 r. pozostaje bez wpływu na założenia i wyniki raportu HTA dla produktu Uplizna®, ponieważ:

- W Obwieszczeniu obowiązującym od 1 października 2024 r. w stosunku do wcześniejszego Obwieszczenia zmianie nie uległ Załącznik B.138.FM opisujący zakres świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” (opis programu lekowego dla komparatora);
- W raporcie HTA Obwieszczenie Ministra Zdrowia nie stanowi źródła danych kosztowych.

W związku z powyższym korekta dokumentów obejmuje wyłącznie aktualizację referencji.

Ad. 2.

UWAGA AOTMIT:

Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera lukę niepozwalającą odtworzyć wszystkie kroki w jego sporządzaniu – opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji w postaci diagramu został niepoprawnie sporządzony (§ 4. ust. 1 pkt 3 oraz § 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia)

Przedstawiony diagram procesu selekcji publikacji budzi wątpliwości, przedstawiono łącznie wykluczenia duplikatów i wstępnej oceny źródeł, oraz nie przedstawiono osobno etapów wstępnej analizy na podstawie tytułów i streszczeń/abstraktów, oraz selekcji w oparciu o pełne teksty publikacji. Ponadto nie zgadza się suma publikacji włączonych i wykluczonych na ostatnim etapie diagramu.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zaprezentowany w AKL diagram PRISMA dla selekcji publikacji został modyfikowany, biorąc pod uwagę powyższe wątpliwości i znajduje się on w Załączniku 2.1. do niniejszego pisma.

Ad. 3.

UWAGA AOTMIT:

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia)

Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. W programie lekowym znajduje się m.in. sprecyzowanie dot. dotychczasowej terapii, czego nie uwzględniono w kryteriach PICO.

ODPOWIEDŹ INAR:

Dodatkowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.138 dotyczące m. in. sprecyzowania dotychczasowej terapii, u chorych kwalifikujących się do leczenia inebilizumabem zostały dodane po złożeniu wniosku refundacyjnego dla Uplizna (na etapie konsultacji zapisów programu lekowego). Niemniej jednak uzupełniający zapis odnoszący się m.in. do możliwości zastosowania wcześniejszej terapii przez chorych kwalifikujących się do leczenia inebilizumabem nie wpływa na w żaden sposób na zakres populacji przedstawionej w AKL, z uwagi na fakt, iż kryteria kwalifikacji chorych do *N-MOMentum* są tożsame ze zaktualizowanymi zapisami programu lekowego B.138 w tymże zakresie. Zatem definicja populacji docelowej (z badania *N-MOMentum*) odpowiada populacji, w której technologia ma być finansowana, w tym również w zakresie dotychczasowej terapii, którą chorzy mogli stosować przed włączeniem do badania.

Z uwagi na fakt, iż kryteria kwalifikacji chorych do badania *N-MOMentum* są tożsame ze zaktualizowanymi zapisami (kryteriami kwalifikacji) programu lekowego dla inebilizumabu w zakresie możliwości zastosowania dotychczasowej terapii, definicja populacji docelowej (z badania *N-MOMentum*) odpowiada populacji, w której technologia ma być finansowana, w tym również w zakresie dotychczasowej terapii, którą chorzy mogli stosować przed włączeniem do badania. Zestawienie kryteriów kwalifikacji chorych do leczenia inebilizumabem w ramach programu lekowego B.138 oraz kryteriów w badaniu *N-MOMentum* zaprezentowano w Załączniku 2.2.

Ad. 4.

UWAGA AOTMIT:

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia)

W przypadku populacji z EDSS od 6,5 do 8,0 satralizumab nie stanowi komparatora (zgodnie z zapisami programu lekowego pacjentów można kwalifikować do stosowania satralizumabu w populacji od 0 do 6,5 włącznie). Należy przeprowadzić stosowne porównanie z prawidłowo dobraną technologią opcjonalną.

ODPOWIEDŹ INAR:

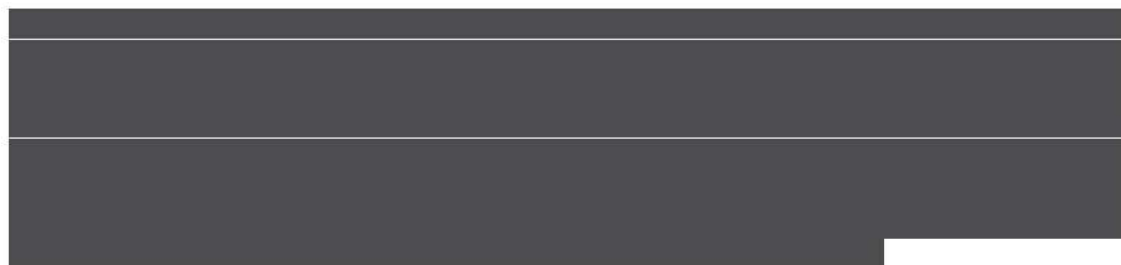
Przeprowadzenie porównania we wskazanej subpopulacji z uwagi na brak odpowiednich danych klinicznych nie jest możliwe. Szersze uzasadnienie zamieszczono poniżej.

Uzasadnienie wyboru „prawidłowo dobranej technologii opcjonalnej”

W przypadku braku możliwości zastosowania leczenia celowanego wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania nioselektywnych leków immunosupresyjnych, w tym: rytuksymabu, mykofenolanu mofetylu oraz azatiopryny [1, 2, 3]. Niemniej jednak wszystkie wskazane powyżej opcje terapeutyczne stosowane są *off-label*, a rekomendacje kliniczne podkreślają brak wiarygodnych badań klinicznych odnoszących się do skuteczności tych leków w NMOSD. Wytyczne pozycjonują te leki jako alternatywne postępowanie [względem terapii celowanych] z uwagi na niską jakość dowodów klinicznych przemawiających za ich skutecznością, wskazując jednocześnie, iż leki te cechują się niższą skutecznością niż dostępne od niedawna terapie celowane. Warto również dodać, iż leki immunosupresyjne posiadają mniej korzystny profil bezpieczeństwa ze względu na ich

nieselektywny sposób działania. Terapii tymi lekami może towarzyszyć występowanie leukopenii, małopłytkowości, zdarzeń żołądkowo-jelitowych i infekcji. Ponadto, w dłuższym okresie ich stosowania w ramach leczenia przewlekłego wzrasta ryzyko występowania nowotworów u chorych je stosujących [2, 3].

Rekomendacja *Neuromyelitis Optica Study Group* [2] oraz polskie wytyczne leczenia chorych z NMOSD [3] wymieniają również prednizolon jako stosowany przewlekłe GKS. Terapia niskimi dawkami glikokortykosteroidów może być stosowana długoterminowo głównie jako leczenie wspomagające, ale czasami jako monoterapia, jeśli nie jest dostępne leczenie przeciwciałami monoklonalnymi i/lub innymi terapiami immunosupresyjnymi. Niskie dawki glikokortykosteroidów są również stosowane przez krótszy okres jako leczenie pomostowe po ataku, aż do osiągnięcia pełnego efektu późniejszej immunoterapii [2].



Obecnie w terapii NMOSD zarówno leczenie rytuksymabem jak i mykofenolanem mofetylu nie jest finansowane ze środków publicznych w Polsce [4] (por. wskazania refundacyjne obu substancji czynnych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia). Ponieważ NMOSD jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, leczenie azatiopryną może być finansowane w ramach wskazań poza rejestracyjnych zdefiniowanych jako: Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL [4]. Ponadto, wskazania refundacyjne produktu Encortolon, tabl., 5 mg zawierającego prednizolon nie obejmują co prawda *stricto* NMOSD, jednak charakterystyka produktu leczniczego zawiera jako jedno ze wskazań zapalenie nerwu wzrokowego, dlatego przyjęto, że terapia prednizolonem może być finansowana z środków płatnika publicznego w leczeniu NMOSD.

Podsumowując, mając na uwadze opinię polskich ekspertów klinicznych [1,3], rekomendację *Neuromyelitis Optica Study Group* [2] oraz status refundacyjny leków możliwych do zastosowania w leczeniu NMOSD [4], przyjęto, że składowymi najlepszej opieki standardowej będą: azatiopryna + terapia niskimi dawkami glikokortykosteroidów. Terapia ta jest jedną z zalecanych przez Stanowisko Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego w przewlekłym leczeniu immunosupresyjnym NMOSD (terapia łączona: nieselektywny lek immunosupresyjny + doustny glikokortykosteroid) [3]. Za przyjęciem leczenia skojarzonego w analizowanej subpopulacji przemawia również znaczny stopień niesprawności pacjentów.

Dowody na skuteczność kliniczną omawianych technologii

W przeciwieństwie do skuteczności wskazanego powyżej komparatora, skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania inebilizumabu w leczeniu chorych z NMOSD którzy są seropozytywni wobec przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G (AQP4-IgG) została gruntownie przebadana w ramach poprawnie zaprojektowanego dużego, wielośrodkowego, randomizowanego badania klinicznej *N-MOmentum*, którego wyniki stanowiły podstawę do rejestracji produktu leczniczego Uplizna® w tymże wskazaniu.

Dowody na skuteczność kliniczną dla komparatora są niskiej jakości i pochodzą głównie z badań o charakterze obserwacyjnym. Brak jest rzetelnych kontrolowanych badań klinicznych udowadniających skuteczność azatiopryny w leczeniu NMOSD stąd nie jest ona zarejestrowana w leczeniu NMOSD [2]. Zgodnie z wytycznymi dostępne są wyniki jednej obserwacji o charakterze retrospektywnym wskazujące, iż łączenie leczenia azatiopryną oraz niskimi dawkami GKS w krótkim okresie (ok 2 lat) wydaje się zmniejszać ryzyko ataku oraz być dobrze tolerowane i bezpieczne. Ponadto, dostępne są również niskiej jakości dowody naukowe o charakterze porównawczym, których wyniki są niespójne, lecz część badań wskazuje, że efektywność azatiopryny jest gorsza niż rytuksymabu [2].

Podsumowując, wartość, a tym samym wiarygodność dowodów klinicznych dla inebilizumabu oraz wybranego komparatora jest istotnie różna (badanie RCT vs retrospektywna obserwacja chorych), stąd brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, a tym samym wnioskowania porównawczego.

Dowody na skuteczność kliniczną omawianych technologii we wskazanej podgrupie chorych (EDSS>6,5)

Zarówno po stronie inebilizumabu jak również wybranego komparatora brak jest badań klinicznych dedykowanych tak wąskiej, a tym samym niewielkiej liczebnie grupie chorych. Dane literaturowe opisujące wyniki badania *N-MOMentum* nie wyodrębniają takiej subpopulacji chorych. W modelu ekonomicznym prezentującym wyniki na danych z poziomu pacjenta z badania *N-MOMentum* wskazano, że chorzy z EDSS powyżej 6,5 (tj. zawierającym się w przedziale od 7,0 do 8,0) stanowią [redacted] pacjentów włączonych do tej próby klinicznej. Podobnie sytuacja wygląda w jedynym badaniu wskazywanym przez wytyczne [2] jako źródło danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej leczenia skojarzonego łączącego podanie azatiopryny i niskich dawek GKS [*Qiu 2015*, 13] gdzie wyjściowa mediana EDSS w kohorcie chorych leczonych AZA+GKS wynosiła 3 (dla porównania w badaniu *N-MOMentum* średnia wyjściowa wartość EDSS wynosiła 3,94 (SD: 1,75).

Ponadto, w obu przypadkach [nawet w sytuacji dostępności takich danych] wskazana podgrupa jest zbyt mała, aby wnioskowanie na podstawie uzyskanych wyników było wiarygodne. [redacted]

Podsumowując, subpopulacja chorych, u których wskaźnik EDSS mieści się w przedziale od 7 do 8 stanowi niewielką liczebnie grupę chorych zarówno w badaniu *N-MOMentum* jak i *Qiu 2015*, dla której to wyniki dotyczące efektywności leczenia z uwagi na małą liczbę chorych w tej grupie nie zostały wyodrębnione. Zatem przeprowadzenie porównania we wskazanej subpopulacji z uwagi na brak danych nie jest możliwe.

Z drugiej strony należy wskazać, iż jest to populacja z najcięższą postacią choroby, szczególnie wymagająca zaopiekowania pod względem terapeutycznym (duże *unmet need*).

Ad. 5.

UWAGA AOTMiT:

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia)

Zidentyfikowano jedno badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy: Chu-Yuan Lou, Yong Wang, Jia-Yuan Xing, et al. Comparison of inebilizumab or rituximab in addition to glucocorticoid therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int J Ophthalmol*, 2024,17(6):1073-1078. DOI: 10.18240/ijo.2024.06.12

ODPOWIEDŹ INAR:

Przytoczone badanie *Luo 2024* [12], pomimo że zostało zidentyfikowane, nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego do inebilizumabu. Zgodnie bowiem z informacjami wskazanymi w ChPL dla produktu leczniczego Uplizna® lek stosuje się w monoterapii, podczas gdy w publikacji chorzy przyjmowali inebilizumab jako element leczenia skojarzonego w połączeniu z glikokortykosteroidami (GKS).

Badanie, o którym mowa powyżej nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego dla inebilizumabu z uwagi na fakt, iż w przytoczonej publikacji, inebilizumab stosowano jako element leczenia skojarzonego w połączeniu z wysokimi dawkami GKS na co wskazują następujące fragmenty publikacji „inebilizumab or rituximab in addition to glucocorticoid therapy” jak i „the combination of inebilizumab and high-dose glucocorticoids proves to be effective” co jest niezgodne z informacjami wskazywanymi w ChPL dla

Uplizna jak również z kryteriami włączenia wg PICOS w AKL, gdzie wskazano iż produkt leczniczy Uplizna^{®1} dopuszczony jest do obrotu i stosowany u chorych z NMOSD w monoterapii.

Co więcej praca ta ma charakter retrospektywny i dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej składającej się z wysokich dawek metyloprednizolonu i odpowiednio inebilizumabu lub rytuksymabu co nie jest zgodne z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego, gdzie wskazano, iż poszukiwano badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo inebilizumabu względem satralizumabu lub, w przypadku braku takich badań jako komparator w porównaniu pośrednim rozważano placebo [ze względu na schemat badania *N-MOMentum*]. Co więcej zakres punktów końcowych odnoszących się do skuteczności nie wpisuje się w zakres punktów końcowych wskazany w PICO dla AKL.

Niemniej jednak poniżej przytoczono główne wnioski z publikacji *Lou 2024* [12], wskazując na wysoką skuteczność leczenia skojarzonego inebilizumabem z połączeniu z glikokortykosteroidami:

Według autorów badania inebilizumab znacząco poprawia ostrość widzenia u pacjentów z NMOSD, jednocześnie redukując miano przeciwciał przeciw AQP4, prowadząc również do obniżenia poziomu limfocytów B. Lek ten wykazuje również częściowy efekt ochronny przed atrofią nerwu wzrokowego oraz jest lepiej tolerowany i bezpieczniejszy niż rytuksymab.

Ad. 6.

UWAGA AOTMIT:

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wskazania źródeł finansowania. (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit h Rozporządzenia)

W tabelarycznej charakterystyce badania Osborne 2024 nie uwzględniono m.in. źródeł finansowania badania.

ODPOWIEDŹ INAR:

W załączniku 2.3 (Tabela 4) przedstawiono charakterystykę badania Osborne 2024 [10], uzupełnioną o informacje dotyczące źródeł finansowania.

Ad. 7.

UWAGA AOTMIT:

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej. (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia)

Nie przedstawiono w postaci tabelarycznej wyników punktów końcowych przedstawionych w rozdz. 5.1. AKL wnioskodawcy.

ODPOWIEDŹ INAR:

W załączniku w postaci tabelarycznej (Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7) przedstawiono wyniki punktów końcowych w zakresie skuteczności klinicznej dla pacjentów z NMOSD uczestniczących w badaniu *N-MOMentum* OLE (Rozdział 5.1 AKL Wnioskodawcy).

Ad. 8.

UWAGA AOTMIT:

Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia)

Przedstawiona analiza farmakoekonomiczna uwzględnia rozpoczęcie terapii satralizumabem w populacji z EDSS 6,5 – 8,0, który nie jest zarejestrowany do stosowania w tej subpopulacji. W ww. populacji należy przeprowadzić analizę względem najlepszej opieki standardowej (BSC).

¹ Produkt leczniczy Uplizna jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. neuromyelitis optica spectrum disorders), którzy są seropozytywni wobec przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G (AQP4-IgG)

ODPOWIEDŹ INAR:

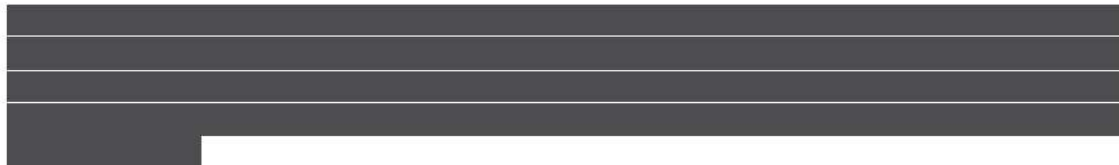
Przedstawiono wyniki porównania inebilizumab vs BSC, jednak zostały one ograniczone do zestawienia kosztów porównywanych technologii medycznych, mając na uwadze, że nie istnieje możliwość oszacowania skuteczności i bezpieczeństwa inebilizumabu w populacji zawężonej do EDSS 7,0-8,0, z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4, a także brak wiarygodnych badań klinicznych oceniających skuteczność leków stosowanych w ramach BSC w NMOSD.

Jak wykazano w odpowiedzi na uwagę numer 4 nie istnieje możliwość oszacowania skuteczności i bezpieczeństwa inebilizumabu w populacji zawężonej do EDSS 7,0-8,0, z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4.

W ramach najlepszej opieki standardowej (BSC) w przypadku braku dostępności do leczenia celowanego pacjenci z EDSS >6,5 mogą stosować terapie rekomendowane przez wytyczne kliniczne [1,3], takie jak: rytuksymab, mykofenolan mofetylu oraz azatiopryna. Jednak wszystkie wskazane opcje terapeutyczne stosowane są *off-label*, a rekomendacje kliniczne podkreślają, iż brak jest wiarygodnych badań klinicznych odnoszących się do skuteczności tych leków w NMOSD [2].

Mając na uwadze powyższe ograniczenia, porównanie inebilizumab vs najlepsza opieka standardowa (BSC) w populacji zawężonej do EDSS 7,0-8,0 z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4 przeprowadzono wyłącznie w formie zestawienia kosztów porównywanych technologii medycznych.

Zestawienie kosztów obejmuje horyzont roczny (przyjęcie dłuższego horyzontu wykluczono ze względu na brak danych dotyczących częstotliwości rzutów oraz ich wpływu na śmiertelność pacjentów w tak zawężonej populacji).



Obecnie leczenie NMOSD rytuksymabem jak i mykofenolanem mofetylu nie jest finansowane ze środków publicznych w Polsce [4] (por. wskazania refundacyjne obu substancji czynnych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia). Ponieważ NMOSD jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, leczenie azatiopryną może być finansowane w ramach wskazań poza rejestracyjnych zdefiniowanych jako: Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL [4].

Terapia niskimi dawkami glikokortykosteroidów może być stosowana długoterminowo głównie jako leczenie wspomagające, ale czasami jako monoterapia, jeśli nie jest dostępne leczenie przeciwciałami monoklonalnymi i/lub innymi terapiami immunosupresyjnymi. Niskie dawki glikokortykosteroidów są również stosowane przez krótszy okres jako leczenie pomostowe po ataku, aż do osiągnięcia pełnego efektu późniejszej immunoterapii [2].

Rekomendacja *Neuromyelitis Optica Study Group* [2] wymienia prednizolon jako stosowany przewlekłe GKS. Wskazania do stosowania refundowanego produktu Encortolon, tabl., 5 mg zawierającego prednizolon nie obejmują NMOSD, jednak charakterystyka produktu leczniczego zawiera jako jedno ze wskazań zapalenie nerwu wzrokowego, dlatego przyjęto, że terapia prednizolonem może być finansowana z środków płatnika publicznego w leczeniu NMOSD.

Mając na uwadze opinię polskich ekspertów klinicznych [1,3], rekomendację *Neuromyelitis Optica Study Group* [2] oraz status refundacyjny leków wchodzących w skład BSC [4], przyjęto, że elementami najlepszej opieki standardowej w zestawieniu kosztów będą: azatiopryna + terapia niskimi dawkami glikokortykosteroidów. Terapia ta jest jedną z zalecanych przez Stanowisko Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego w przewlekłym leczeniu immunosupresyjnym NMOSD (terapia łączona: nieselektywny lek immunosupresyjny + doustny glikokortykosteroid) [3]. Za przyjęciem leczenia skojarzonego w analizowanej subpopulacji przemawia również znaczący stopień niesprawności pacjentów.

Dane źródłowe i poszczególne kroki kalkulacji kosztów zostały przedstawione w załączniku 2.5.

Poniżej zaprezentowano wyniki porównania inebilizumab vs BSC w formie zestawienia kosztów w horyzoncie rocznym:

Tabela 1. Porównanie inebilizumab vs BSC (populacja z EDSS>6,5): zestawienie kosztów w horyzoncie rocznym

Kategoria kosztów	Inebilizumab	BSC
Koszty leków z RSS [PLN]		1 179,16
Koszty leków bez RSS [PLN]	695 745,00	1 179,16
Koszt podania leków [PLN]	532,15	0,00*
Koszt monitorowania terapii [PLN]	3 618,61	860,64
Koszty całkowite z RSS [PLN]		2 039,80
Koszty całkowite bez RSS [PLN]	699 895,76	2 039,80

*podanie leków w ramach porad związanych z monitorowaniem terapii

UWAGA AOTMIT:

Dodatkowo, schemat podania interwencji i komparatora różni się - prawdopodobnie część podań inebilizumabu realizowane będzie w ramach hospitalizacji jednego dnia – przed podaniem wymagana jest premedykacja (metyloprednizolon 80-125 mg dożylnie, difenhydramina 25-50 mg doustnie, paracetamol 500-650 mg doustnie) z łącznym pobytem pacjenta ok. 4 godzin (premedykacja co najmniej 60 minut przed rozpoczęciem infuzji + podanie przez ok. 90 minut + obserwacja przez co najmniej 60 min.).

Należy również wskazać na różnice w zakresie wyposażenia wymaganego do podania inebilizumabu – zgodnie z ChPL roztwór należy podawać dożylnie za pomocą pompy infuzyjnej, ze zwiększającą się szybkością infuzji do momentu jej zakończenia (przez około 90 minut), przez linię dożylną zawierającą jałowy wbudowany filtr o średnicy porów 0,2 lub 0,22 mikrona wiążący niskocząsteczkowe białka, co może generować koszty różniące podania leku.

ODPOWIEDŹ INAR:

W nawiązaniu do uwagi Agencji w modelu przetestowano wariant obliczeń, w którym zróżnicowany został koszt podania leków. Wnioskowanie z analizy pozostaje bez zmian (zarówno w wariancie z i bez instrumentu dzielenia ryzyka).

W nawiązaniu do uwagi Agencji w modelu przetestowano wariant obliczeń, w którym zróżnicowany został koszt podania leków.

Dla inebilizumabu przyjęto, że koszt podania zostanie rozliczony jako koszt hospitalizacji jednego dnia (wycena punktowa 486,72 PLN; przy średniej cenie punktu z raportu HTA równej 1,64 PLN koszt jednostkowy świadczenia wynosi 798,22 PLN). Dla satralizumabu koszt podania pozostawiono bez zmian (177,38 PLN; przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym).

Uzyskana różnica kosztów interwencja vs komparator w stosunku do wariantu podstawowego analizy w wariancie z RSS (instrument dzielenia ryzyka) zmniejszyła się o około 6,6%, a w wariancie bez RSS zwiększyła się o około 0,8%, **bez istotnego wpływu na wyniki i wnioskowanie z analizy:**

Tabela 2. Scenariusz ze zróżnicowaniem kosztu podania leków - wyniki

Scenariusz analizy	Inebilizumab		Satralizumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto: Uplizna® [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]				
Wariant bez instrumentu dzielenia ryzyka								
Analiza podstawowa	4 718 220		3 128 285		1 589 935		4 284 034	
Zróżnicowanie kosztu podania leków	4 730 482		3 128 285		1 602 197		4 317 074	

UWAGA AOTMIT:

W przypadku satralizumabu nie uwzględniono (opcjonalnego) kosztu sterydoterapii/azatiopryny/ mykofenolanu mofetylu.

ODPOWIEDŹ INAR:

Brak uwzględnienia kosztu sterydoterapii/ azatiopryny/ mykofenolanu mofetylu w ramieniu satralizumabu pozostaje zgodny z analizą efektywności klinicznej, w której kryteria włączenia do przeglądu systematycznego obejmowały (w ramach porównania pośredniego) badania porównujące satralizumab względem placebo.

Nieuwzględnienie dodatkowych kosztów w ramieniu komparatora pozostaje założeniem o charakterze konserwatywnym, na niekorzyść ocenianej interwencji.

Brak uwzględnienia kosztu sterydoterapii/ azatiopryny/ mykofenolanu mofetylu w ramieniu satralizumabu pozostaje zgodny z analizą efektywności klinicznej, w której kryteria włączenia do przeglądu systematycznego obejmowały (w ramach porównania pośredniego) badania porównujące satralizumab względem placebo. Zgodnie z powyższym w modelu ekonomicznym w celu oszacowania czasu do pierwszego ataku NMOSD dla satralizumabu wykorzystano wyniki porównania pośredniego skorygowanego o dopasowanie (MAIC) na podstawie randomizowanych badań N-MOmentum i SAKura Star (satralizumab vs placebo).

Randomizowane badanie kliniczne SAKura Sky oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania satralizumabu względem placebo, w którym w obu ramionach dodatkowo stosowano nieselektywne leki immunosupresyjne (terapia skojarzona), z uwagi na brak spójności w zakresie grupy referencyjnej z badaniem N-MOmentum (placebo + nieselektywne leki immunosupresyjne vs wyłącznie placebo) nie zostało wykorzystane w porównaniu pośrednim inebilizumabu z satralizumabem (brak możliwości wnioskowania porównawczego).

Dodatkowo, nieuwzględnienie dodatkowych kosztów w ramieniu komparatora jest założeniem o charakterze konserwatywnym, na niekorzyść ocenianej interwencji.

Ad. 9.**UWAGA AOTMIT:**

Dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji. (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia)

W APD nie podano pełnego adresu stron przedstawionych w piśmiennictwie (np. ref. 31, 35, 51). W AKL dane podane dla ref. 30, 49, 50, 58, 84, 138, 158, 160 nie umożliwiają jednoznacznej identyfikacji publikacji.

ODPOWIEDŹ INAR:

Referencje zostały uzupełnione w sposób zapewniający jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji (Załącznik 2.6, Tabela 13). W APD do brakujących pozycji dodano pełne adresy stron, natomiast w AKL uwzględniono numery DOI w spisie literatury.

Ad. 10.

UWAGA AOTMiT:

Analizy, o których mowa w §1 nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

W tekście analizy wpływu na budżet brak jest odniesienia do referencji wskazanej w piśmiennictwie jako "10. Dane uzyskane w ramach konsultacji z ekspertami klinicznymi."

Proszę o podanie danych osobowych ekspertów klinicznych z ww. referencji oraz danych osobowych ekspertów uczestniczących w Advisory Board [ref. 30 w piśmiennictwie BIA, ref. 41 w piśmiennictwie APD].

ODPOWIEDŹ INAR:

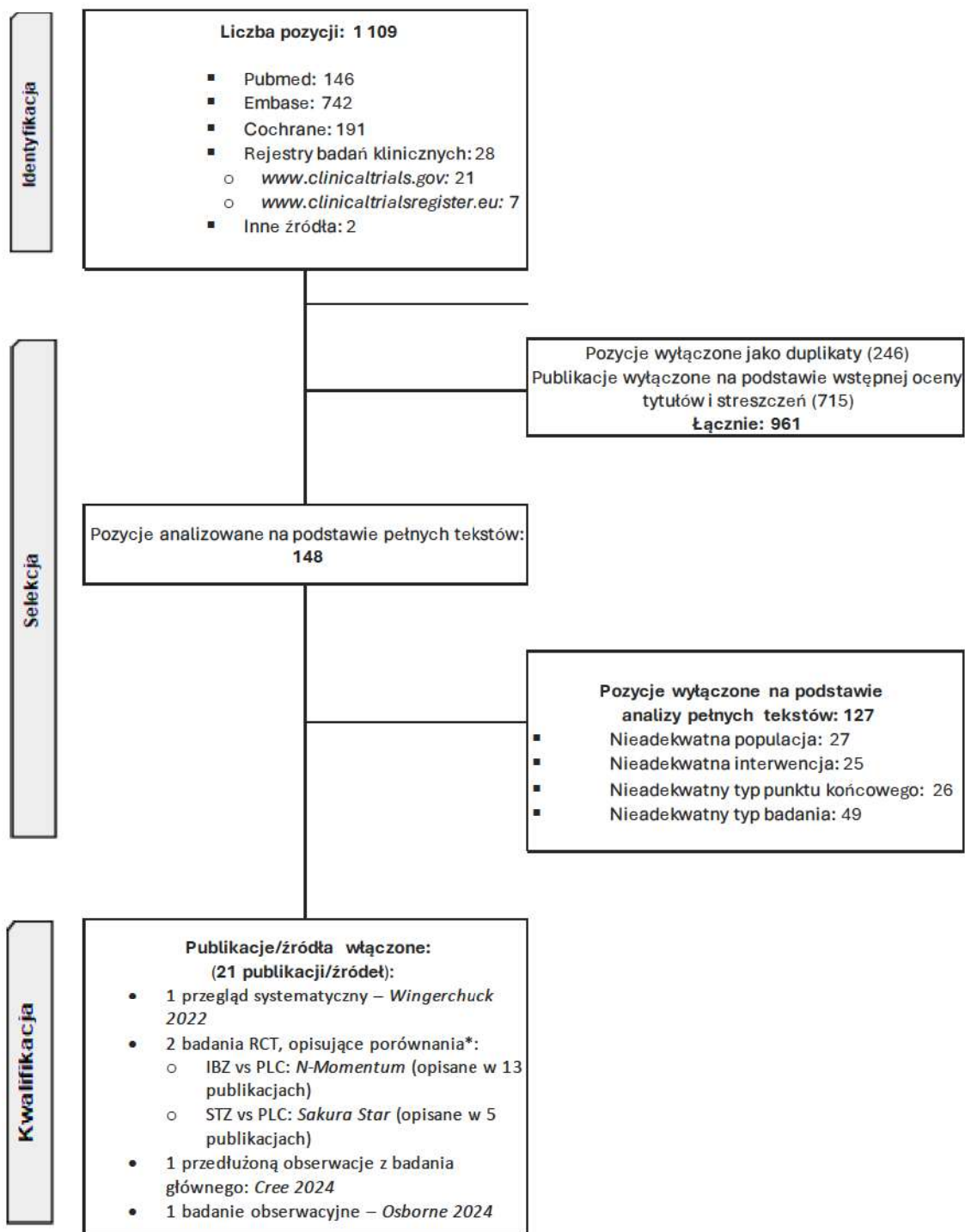
Dane osobowe ekspertów uczestniczących w spotkaniu Advisory Board zostały przedstawione w dokumentach dołączonych do bieżącego pisma.

Referencja numer 10 nie jest wykorzystywana w analizie wpływu na budżet i została usunięta z dokumentu. Jediną referencją odnoszącą się do opinii ekspertów klinicznych pozostaje: „Posiedzenie Rady Doradczej dotyczącej ustalenia miejsca inebilizumabu w leczeniu NMOSD w Polsce oraz opracowania szczegółowych zapisów programu lekowego. Podsumowanie. (czerwiec 2024).”

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Diagram PRISMA

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)



* umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego

2.2. Zestawienie kryteriów kwalifikacji chorych do leczenia INEB w ramach PL B.138 oraz kryteriów w badaniu *N-MOMentum*

Tabela 3. Porównanie kryteriów kwalifikacji chorych do leczenia INEB w ramach PL B.138 oraz kryteriów kwalifikacji chorych do badania *N-MOMentum* [dotyczy wcześniejszego leczenia]

Kryteria kwalifikacji do PL B.138 (po zmianach)*	Kryteria kwalifikacji chorych do badania <i>N-MOMentum</i>
I. Kryteria kwalifikacji Do leczenia satralizumabem albo inebilizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie poniższe kryteria: - wiek: - powyżej 12 roku życia – dotyczy satralizumabu, - powyżej 18 roku życia – dotyczy inebilizumabu; - rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) - oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych; - potwierdzenie obecności przeciwciał anty-AQP4; - EDSS: - od 0 do 6,5 włącznie – dotyczy satralizumabu, - od 0 do 8,0 włącznie – dotyczy inebilizumabu; - brak przeciwwskazań do stosowania określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL); - w przypadku kwalifikacji do terapii satralizumabem: - brak wcześniejszego leczenia inną terapią z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6 oraz - brak wcześniejszego leczenia przeciwciałem anty-CD20, ekulizumabem, przeciwciałem monoklonalnym anty-BLyS, lekiem zapobiegającym nawrotom stwardnienia rozsianego w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia satralizumabem; oraz - brak wcześniejszego leczenia anty-CD4, kładrybiną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem, przeszczepienie komórek macierzystych szpiku w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem leczenia satralizumabem; - w przypadku kwalifikacji do terapii inebilizumabem: <u>brak wcześniejszego leczenia rytuksymabem lub inną terapią zmniejszającą liczbę limfocytów B w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem, chyba że liczba limfocytów B u pacjenta przekracza dolną granicę normy, oraz</u> <u>brak wcześniejszego leczenia natalizumabem, cyklosporyną, metotreksatem, mikosantronem, cyklofosfamidem, tocilizumabem w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem, oraz</u> <u>brak wcześniejszego stosowania immunoglobulin w ciągu ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem;</u> - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego;	Kryteria wykluczenia z badania w zakresie dotychczasowej terapii [9]: - Zastosowanie jednego z poniższych leków (w dowolnym momencie przed randomizacją do badania): alemtuzumab, naświetlanie węzłów chłonnych, przeszczep komórek szpiku kostnego oraz terapia aktywująca limfocyty T - Zastosowanie rytuksymabu lub innej terapii zmniejszającej liczbę limfocytów B w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, chyba że liczba limfocytów B u pacjenta przekracza dolną granicę normy, - Zastosowanie immunoglobulin w ciągu ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem. - Zastosowanie leczenia natalizumabem, cyklosporyną, metotreksatem, mikosantronem, cyklofosfamidem, tocilizumabem oraz ekulizumabem w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją.

9. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;	
10. w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji.	

*fragmenty pogrubione dotyczą kryteriów kwalifikacji do leczenia inebilizumabem

2.3. Charakterystyka badania *Osborne 2024*

Tabela 4. Charakterystyka i wyniki badania *Osborne 2024* [10]

Osborne 2024 [10]		
Metodyka		
Rodzaj badania	Retrospektywna, wieloośrodkowa (n=7) analiza przypadków chorych objętych leczeniem z powodu NMOSD na terenie Stanów Zjednoczonych	
Podtyp badania wg AOTMIT	IVA	
Ocena w skali NICE	5/8 pkt	
Źródło finansowania	Horizon Therapeutics (Amgen)	
Populacja		
Kryteria włączenia/wykluczenia (najważniejsze)		
Kryteria włączenia:		
✓ Wiek co najmniej 18 lat,		
✓ Udokumentowana diagnoza zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), chorzy leczeni rytuksymabem, u których dokonano zmiany leczenia podając inebilizumab i którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku		
Kryteria wykluczenia:		
✓ Chorzy u których po zaprzestaniu leczenia rytuksymabem wdrożono/kontynuowano nieselektywne leki immunosupresyjne (azatiopryna, MMF) lub leczenie biologiczne (ekulizumab)		
Charakterystyka populacji (najważniejsze)		
Wielkości próby, N		IBZ
		14*
Wiek w momencie diagnozy**, lata, średnia (zakres)		37,8 (18-62)
Płeć żeńska**, n (%)		11 (78,6)
Rasa, n (%)	Czarna/Afro Amerykańska	8 (57,1)
	Biała	5 (35,7)
	Inna	1 (7,1)
Chorzy seropozytywni w kierunku przeciwciał AQP4, n (%)		13 (92,9)
Metoda testowania AQP4**, n (%)	Cell based assay - CBA	11 (78,6)
	ELISA i CBA/ ELISA	2 (14,2)
Wynik oznaczenia MOG- Ab**, n (%)	Negatywny/nieokreślony/niskie miano	1 (7,1)
	Nie oznaczono	13 (92,9)
Obszar zajęty chorobą, n (%)	Nerw wzrokowy	6 (42,9)
	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego	10 (7,1)

Osborne 2024 [10]		
	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego TM , z zajęciem co najmniej 3 segmentów kręgowych	8 (80,0)
	Zespół „area postrema” (APS)	2 (14,3)
	Ostry zespół pnia mózgu	1 (7,1)
Historia medyczna chorych przed podaniem rytuksymabu		
Czas od momentu wystąpienia objawów choroby do diagnozy, średnia (zakres)		28,8 (0-122) miesięcy
Inne choroby o podłożu autoimmunologicznym, n(%)	Choroba Hashimoto	1 (7,1)
	Toczeń rumieniowaty układowy	1 (7,1)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Nie	5 (35,7)
	Kortykosteroidy, wymiana osocza (PLEX) oraz immunoglobuliny (IVIG)	7 (50,0)
	Doustne nieselektywne leki immunosupresyjne (m.in. AZA, MMF)	7 (50,0)
	Leki działające na receptor CD20/Przeciwciała anty CD-20	1 (7,1)
	Metyprednizolon dożylnie	3 (21,4)
Leki stosowane w ramach I linii leczenia, n (%) (średni czas trwania leczenia: 2,9 lat)	Azatiopryna (AZA)	2 (14,2)
	Mykofenolan mofetylu (MMF)	2 (14,2)
	Immunoglobuliny dożylnie (IVIG)	1 (7,1)
	Wymiana osocza (PLEX)	1 (7,1)
Leki stosowane w ramach II linii leczenia, n (%) (średni czas trwania leczenia: 3,22 lat)	Prednizolon	3 (21,4)
	Wymiana osocza (PLEX)	1 (7,1)
	Mykofenolan mofetylu (MMF)	1 (7,1)
Powód zakończenia terapii RTX, n (%)	Z przełamania (<i>breakthrough disease</i>)	5 (35,7)
	Pogorszenie objawów	2 (14,3)
	Kwestie związane z ubezpieczeniem zdrowotnym	1 (7,1)
Obszar zajęty w podczas rzutu choroby (łącznie liczba rzutów wynosiła 31), n (%)	Nerw wzrokowy	7 (22,6)
	Zapalenie poprzeczne rdzenia kręgowego	11 (35,5)
	Zespół „area postrema”	1 (7,1)
	Nerw wzrokowy oraz zapalenie poprzeczne rdzenia kręgowego	1 (7,1)
	Zapalenie poprzeczne rdzenia kręgowego oraz zespół „area postrema”	7 (22,6)
	Inne (encefalopatia, ataksja, zespół pnia mózgu oraz słabość kończyn dolnych)	4 (12,9)
Objawy towarzyszące chorobie, n (%)	Ostrość widzenia (oko prawe)	5 (35,7)
	Ostrość widzenia (oko lewe)	2 (14,3)
	Podwójne widzenie	1 (7,1)
	Ból neuropatyczny	9 (64,3)
	Zaburzenia chodu	11 (78,6)

Osborne 2024 [10]		
	Drewnienie	4 (28,6)
	Niedowład/paraliż	6 (42,9)
	Spastyczność	4 (28,6)
	Skurcze	4 (28,6)
	Zmęczenie	6 (42,9)
	Ból głowy	4 (28,6)
	Depresja	3 (21,4)
	Złość	2 (14,3)
	Zaburzenia mowy	1 (7,1)
	Utrata koordynacji ciała	1 (7,1)
	Utrata panowania nad ciałem	3 (21,4)
	Mgła mózgowa	2 (14,3)
	Napad padaczkowy	1 (7,1)
	Trudności w połykaniu	1 (7,1)
	Niedobór witaminy B ₁₂	1 (7,1)
	Zmiany nastroju [potwierdzone psychiatrycznie zaburzenia paranoidalno-urojeniowe]	1 (7,1)
Interwencja		
Charakterystyka interwencji ocenianej		I etap: rytuksymab podawany dożylnie w dawce 1 000 mg co 6 miesięcy Średni czas trwania leczenia rytuksymabem: 38,6 (zakres:3-84) miesięcy II etap: inebilizumab podawany dożylnie w dawce 300 mg w dniu 1 oraz 15 od rozpoczęcia terapii, następnie w dawce 300 mg co kolejne 6 miesięcy Średni czas trwania leczenia inebilizumabem: 19,3 (zakres: 9-35) miesięcy
Wyniki [^]		
Wystąpienie rzutu choroby w trakcie trwania leczenia, n (%)	Tak	0 (0,0)
	Nie	14 (100)
Poprawa w zakresie objawów choroby [^] , n (%)		6 (42,9)
Obszar poprawy objawów choroby ^{^^} , n (%)	Poprawa w zakresie funkcji ruchowych	4 (28,6)
	Ogólna poprawa komfortu chorego przy jednoczesnym braku nowych objawów choroby	1 (7,1)
	Poprawa w zakresie funkcjonowania kończyny górnej	1 (7,1)
Pogorszenie objawów choroby [^] , n (%)		1 (7,1)
Obszar pogorszenia objawów choroby ^{^^} , n (%)	Wystąpienie bólu neuropatycznego, uczucia pieczenia, spastyczności oraz senności	1 (7,1)
Wystąpienie poprawy w zakresie niesprawności/jakości życia	w skali EDSS (oceniano dla 3 chorych)	3 (21,4)
	w skali T25-FW (oceniano dla 2 chorych)	1 (7,1)

Osborne 2024 [10]		
chorego ^{^^} , n (%)	w skali SF-36 (oceniano dla 2 chorych)	1 (7,1)
Wystąpienie minimalnej/nieemożliwej do oceny zmiany w zakresie niesprawności/ jakości życia chorego ^{^^} , n (%)	w skali T25-FW (oceniano dla 2 chorych)	1 (7,1)
	w skali SF-36 (oceniano dla 2 chorych)	2 (14,3)
Ocena w zakresie czynności życia codziennego/jakości życia (ADL/QoL), n (%)	Liczba chorych, których analizowano wyniki	10 (71,4)
	Zaobserwowano korzystne zmiany	6 (42,9)
	Nieznany kierunek zmian	4 (28,6)
Wystąpienie infekcji, n (%)		0 (0,0)
Wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku, n (%)		0 (0,0)

*Szczegółowa ocena jakości badania została zaprezentowana w załączniku do AKL, **należy zwrócić uwagę, iż w przypadku cech oznaczonych w ten sposób dla części chorych nie można było określić danych ze względu na ich brak; ** wyniki odnoszą się do efektywności praktycznej inebilizumabu, nie przedstawiono wyników szczegółowych danych dotyczących efektywności rytuksymabu, z uwagi, iż lek ten nie stanowi interwencji ocenianej/komparatora niniejszej analizy, ^^ punkty końcowe oceniane przez samego chorego (ang. *patients reported outcomes*)

2.4. Wyniki w tabelach dla punktów końcowych dotyczących skuteczności z badania *N-MOMentum OLE*

Tabela 5. Czas do wystąpienia rzutu choroby w populacji pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+ (*N-MOMentum OLE*) [11]

Parametr	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	łącznie (1-4 rok)
Liczba pacjentów, którzy doświadczyli rzutu choroby (N=208), n (%)	31 (15*)	7 (3*)	5 (2*)	1 (0*)	44 (21)
Liczba rzutów choroby	37	12	9	2	60
Prawdopodobieństwo pozostania chorego bez rzutu choroby oszacowane w oparciu o krzywa Kaplana-Meiera [%]	85	81	78	77	-

*obliczone w oparciu o dostępne dane

Tabela 6. Średni roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) w populacji pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+ (*N-MOMentum OLE*) [11]

Parametr	Średni roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) (95% CI)	
	AQP4-IgG+	ITT
Grupa placebo [faza randomizowana badania]	0,956 (0,572; 1,600)	0,867 (0,520; 1,451)
1 rok	0,185 (0,130; 0,264)	0,185 (0,136; 0,252)
2 rok	0,066 (0,036; 0,120)	0,061 (0,033; 0,111)
3 rok	0,070 (0,030; 0,162)	0,064 (0,028; 0,149)
4 rok	0,022 (0,005; 0,086)	0,019 (0,005; 0,077)
łącznie (1-4 rok)	0,097 (0,070; 0,136)	0,092 (0,067; 0,127)

Tabela 7. Pozostałe wyniki dotyczące skuteczności chorych z NMOSD z AQP4-IgG+ z badania *N-MOMentum OLE* [11]

Parametr	Średnia	95% CI
Roczny wskaźnik hospitalizacji	0,15	0,10; 0,23
Roczny wskaźnik aktywnych ognisk choroby	0,6	0,50; 0,73

2.5. Porównanie inebilizumab vs najlepsza opieka standardowa (BSC)

Porównanie inebilizumab vs najlepsza opieka standardowa (BSC) w populacji zawężonej do EDSS 7,0-8,0 z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-AQP4 przeprowadzono wyłącznie w formie zestawienia kosztów porównywanych technologii medycznych. W tabeli poniżej podsumowano koszty uwzględnione w ramach porównania.

Tabela 8. Koszty uwzględnione w porównaniu inebilizumab vs BSC (populacja z EDSS>6,5)

Kategoria kosztów w modelu ekonomicznym (porównanie IBZ vs STZ)	Czy uwzględniono w porównaniu IBZ vs BSC?	Komentarz
Koszt substancji czynnych	TAK	-
Koszty terapii po zamianie leku	NIE	Switch inebilizumab-> satralizumab nie dotyczy populacji >6,5 EDSS Switch jest wyłącznie możliwy w ramach programu lekowego, nie dotyczy BSC
Koszt podania leku	TAK	-
Koszt monitorowania terapii	TAK	-
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	NIE	Brak wiarygodnych dowodów naukowych po stronie komparatora
Koszty leczenia choroby stabilnej	NIE	Przy zawężeniu populacji do EDSS>6,5 koszt leczenia choroby stabilnej nie jest różniący; dodatkowo brak danych o śmiertelności dla komparatora
Koszty leczenia ataku NMOSD	NIE	Brak wiarygodnych dowodów naukowych odnoszących się do występowania ataku NMOSD po stronie komparatora, a także interwencji (dla populacji z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-AQP4 z EDSS >6,5)
Koszty opieki paliatywnej	NIE	Brak danych o śmiertelności dla komparatora (koszty opieki paliatywnej w modelu ekonomicznym naliczane są w cyklu, w którym nastąpił zgon)

IBZ – inebilizumab; STZ – satralizumab; BSC – najlepsza opieka standardowa

Dla inebilizumabu uwzględniono koszty przedstawione w analizie ekonomicznej; w przypadku, gdy koszt pierwszego roku terapii oraz kolejnych lat był różny, przyjęto koszt dla pierwszego roku.

Tabela 9. Zużycie zasobów i koszty jednostkowe: inebilizumab

Kategoria kosztów	Zużycie zasobów	Koszt jednostkowy
Koszt substancji czynnej	3 dawki w 1. roku terapii	
Koszt podania leku	3 podania w 1. roku terapii rozliczane jako: <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i>	177,38 PLN / poradę
Koszt monitorowania terapii	Ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w programie lekowym w 1. roku terapii	3 618,61 PLN / rok

Zużycie zasobów w ramieniu BSC (azatiopryna + terapia niskimi dawkami glikokortykosteroidów) przedstawiono w kolejnej tabeli. Zgodnie z rekomendacjami *Neuromyelitis Optica Study Group* [2] przyjęto, że wraz z glikokortykosteroidem podawane są inhibitor pompy protonowej (IPP) i lek stosowany w profilaktyce zakrzepicy.

Tabela 10. Zużycie zasobów: BSC

Kategoria kosztów	Zużycie zasobów - źródło	Zużycie zasobów w analizie
Koszt substancji czynnej	Azatiopryna: 2,5-3,0 mg/kg, codziennie [2]	Przyjęto dawkę dzienną 200 mg
	Prednizolon: ≤7,5 mg / dzień, codziennie [2]	Przyjęto najwyższą dawkę podtrzymującą: 7,5 mg/dzień
	Esomeprazol (IPP jako element dodatkowego leczenia w przypadku terapii GKS) [2]	20 mg / dzień (przyjęto jak wielkość dawki w leczeniu podtrzymującym we wskazaniach z ChPL Emanera [5])

	Acenokumarol (profilaktyka przeciwzakrzepowa w przypadku terapii GKS) [2];	Wielkość dawki podtrzymującej mieści się zazwyczaj w przedziale pomiędzy 1 mg a 8 mg na dobę (ChPL Acenocumarol WZF [6]); przyjęto dawkę dzienną 4 mg
Koszt podania leku	Doustna forma podania leków [2]	Przyjęto, że w ramach porad ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem terapii pacjent otrzyma recepty na leki stosowane doustnie (brak dodatkowych kosztów)
Koszt monitorowania terapii	Zgodnie ze wskazaniami dla monitorowania terapii azatiopryną: badania krwi co 1–4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, a następnie trzy badania miesięczne [2]	Przyjęto wizyty co 2 tygodnie w pierwszych 3 miesiącach leczenia (w sumie 6 wizyt), następnie co miesiąc w kolejnych 3 miesiącach (w sumie 3 wizyty) i od miesiąca 7. wizyty kontrolne co 3 miesiące (w sumie 2 wizyty). Dodatkowo doliczono koszty wizyty na początku terapii. łączna liczba wizyt: 12.

GKS – glikokortykosteroidy; IPP – inhibitor pompy protonowej

Kalkulację kosztów substancji czynnych stosowanych w BSC przedstawiono poniżej. Koszty jednostkowe oszacowano korzystając ze Sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2024 roku (Tabela IV.14) [7].

Tabela 11. Koszty substancji czynnych: BSC

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Wielkość sprzedaży*	Kwota refundacji [PLN]	Koszt NFZ /opakowanie [PLN]	Koszt roczny [PLN]**
Azatiopryna	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	33 839,0	1 793 391,61	53,00	774,30
Prednison	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	13 733,0	121 861,95	8,87	243,08
Esomeprazol	Emanera, kaps. dojel. twarde, 40 mg	56 szt.	197 927,5	4 860 236,33	24,56	80,08
Acenokumarol	Acenocumarol WZF, tabl., 4 mg	60 szt.	164 679,0	2 210 179,54	13,42	81,70

*liczba opakowań w szt.

** dla dawek dziennych 200 mg (azatiopryna), 7,5 mg (prednison), 20 mg (esomeprazol) oraz 4 mg (acenokumarol) dla przedziału czasowego 365,25 dni

Łączny koszt roczny substancji czynnych stosowanych w ramach BSC wynosi **1 179,16 PLN**.

Założono, że wizyty ambulatoryjne, w ramach których odbywa się monitorowanie terapii zostaną rozliczone jako Świadczenie specjalistyczne 1-go typu z Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [8]:

Tabela 12. Koszt jednostkowy świadczenia związanego z monitorowaniem terapii (BSC)

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Źródła danych
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011)	44	1,63*	71,72	[8]

* przyjęto jak w analizie ekonomicznej (na podstawie Informatora o umowach NFZ)

Przyjmując łączną liczbę wizyt kontrolnych równą 12, całkowity roczny koszt monitorowania terapii wynosi **860,64 PLN**.

2.6. Spis referencji w ADP oraz AKL

Tabela 13. Uzupełniony spis referencji w ADP oraz AKL

Numer referencji wg dokumentu	Pełna referencja
ADP	
10	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-16-1680
31	https://ptsr.org.pl/strona/160,co-to-jest-nmosd
35	https://www.nmosd-in-focus.com/en/what-is-NMOSD
51	https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus [dostęp 08 sierpnia 2024 r.]

AKL	
30	Traboulsee, A., Greenberg, B., Bennett, J. L., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y., Wright, P., Budingen, H. Cv, Klingelschmitt, G., Gianella-borradori, A. and Weinshenker, B. G. Satralizumab monotherapy for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder. Clinical neurology. 2020. 60(2020-08), https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.60_supplement_S303
49	Araki, M., Fujihara, K., Tsai, C. P., Haramura, M., Terada, Y., Kawata, Y. and Yamamura, T. Efficacy & Safety of satralizumab in subgroup of Asian-region patients with NMOSD in SAKuraSky study. Clinical neurology. 2019. 59(2019-05), https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.59_supplement_S217
50	Araki, M., Palace, J., Kleiter, I., Traboulsee, A., Yamamura, T., Patti, F., Stokmaier, D., Klingelschmitt, G., Kuenzel, T., Von Budingen, H. C. and Bennett, J. L. Effect of satralizumab on relapse severity in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Clinical neurology. 2021. 61(2021-05), jstage.ist.go.jp/article/clinicalneuro/61/Supplement/61_61_supplement_S226/pdf/-char/ja .
58	Bennett, J. L., Greenberg, B., Traboulsee, A., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y., Budingen, H. Cv, Klingelschmitt, G., Gianella-Borradori, A. and Weinshenker, B. G. Satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: sAkuraStar subgroup analysis. Clinical neurology. 2020. 60(2020-08), https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.60_supplement_S303
84	De Seze, J., Weinshenker, B. G., Terada, Y., Kawata, Y., Gianella-borradori, A., Von Budingen, H. C., Klingelschmitt, G., Traboulsee, A. and Yamamura, T. Pooled analysis from the SAKura trials with satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. Clinical neurology. 2020. 60(2020-08). https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.60_supplement_S303
138	Traboulsee, A., Greenberg, B., Bennett, J. L., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y., Wright, P., Budingen, H. Cv, Klingelschmitt, G., Gianella-borradori, A. and Weinshenker, B. G. Satralizumab monotherapy for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder. Clinical neurology. 2020. 60(2020-08). https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.60_supplement_S303
158	Yamamura, T., Araki, M., Okuno, T., Misu, T., Guo, Y. C., Hemingway, C., Matsushima, J., Sugaya, N., Yamashita, M., Von Budingen, H. C. and Miyamoto, K. Exploring steroid tapering in NMOSD patients treated with satralizumab in SAKuraSky: a case series. Clinical neurology. 2021. 61(2021-05). https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.61_supplement_S269
160	Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Benjamin, G., Zakrzewska-Pniewska, B., Patti, F., Ching-piao, T., Saiz, A., Terada, Y., Kawata, Y., Wright, P. and De Seze, J. Efficacy and safety of satralizumab (SA237) as add-on therapy for NMOSD: results from Phase 3 study. Clinical neurology. 2019. 59(2019-05). https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.59_supplement_S217

SPIS TABEL

Tabela 1. Porównanie inebilizumab vs BSC (populacja z EDSS>6,5): zestawienie kosztów w horyzoncie rocznym	8
Tabela 2. Scenariusz ze zróżnicowaniem kosztu podania leków - wyniki	9
Tabela 3. Porównanie kryteriów kwalifikacji chorych do leczenia INEB w ramach PL B.138 oraz kryteriów kwalifikacji chorych do badania <i>N-MOMentum</i> [dotyczy wcześniejszego leczenia]	12
Tabela 4. Charakterystyka i wyniki badania <i>Osborne 2024</i> [10]	13
Tabela 5. Czas do wystąpienia rzutu choroby w populacji pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+ (<i>N-MOMentum OLE</i>) [11] ...	16
Tabela 6. Średni roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) w populacji pacjentów z NMOSD AQP4-IgG+ (<i>N-MOMentum OLE</i>) [11]	16
Tabela 7. Pozostałe wyniki dotyczące skuteczności chorych z NMOSD z AQP4-IgG+ z badania <i>N-MOMentum OLE</i> [11]..	16
Tabela 8. Koszty uwzględnione w porównaniu inebilizumab vs BSC (populacja z EDSS>6,5).....	17
Tabela 9. Zużycie zasobów i koszty jednostkowe: inebilizumab	17
Tabela 10. Zużycie zasobów: BSC	17
Tabela 11. Koszty substancji czynnych: BSC	18
Tabela 12. Koszt jednostkowy świadczenia związanego z monitorowaniem terapii (BSC)	18
Tabela 13. Uzupełniony spis referencji w ADP oraz AKL	18

REFERENCJE

1. Posiedzenie Rady Doradczej dotyczącej ustalenia miejsca inebilizumabu w leczeniu NMOSD w Polsce, oraz opracowania szczegółowych zapisów programu lekowego. Podsumowanie. (czerwiec 2024).
2. Kümpfel, T., Giglhuber, K., Aktas, O., Ayzenberg, I., Bellmann-Strobl, J., Häußler, V., ... & Berthele, A. (2024). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)—revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *Journal of Neurology*, 271(1), 141-176.
3. Zakrzewska-Pniewska, B., Bartosik-Psujek, H., Broła, W., Gołębiowski, M., Kalinowska, A., Kułakowska, A., ... & Adamczyk-Sowa, M. (2023). Zasady diagnostyki i leczenia chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 19(1), 24-37.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Emanera, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde. Emanera, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Acenocumarol WZF, 4 mg, tabletki.
7. Narodowy Fundusz Zdrowia, Uchwały Rady NFZ, Uchwała Nr 24/2023/IV z dnia 04-10-2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
8. Zarządzenie NR 132/2024/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [wraz z późn. zmianami]
9. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbora D, Katz E; N-MOMentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31495497.(supplement)
10. Osborne B, Romanow G, Hemphill JM, Zarif M, DeAngelis T, Kaplan T, Oh U, Pinkhasov J, Patterson K, Levy M. Case report: Transition from anti-CD20 therapy to inebilizumab for 14 cases of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol*. 2024 Apr 16;15:1352779. doi: 10.3389/fneur.2024.1352779. PMID: 38689876; PMCID: PMC11060151.
11. Cree BAC, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, She D, Rees W, Smith M, Cimbora D, Katz E, Bennett JL; N-MOMentum study investigators. Safety and efficacy of inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: end-of-study results from the open-label period of the N-MOMentum trial. *Lancet Neurol*. 2024 Jun;23(6):588-602. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00077-2. PMID: 38760098.
12. Lou, C. Y., Wang, Y., Xing, J. Y., Ma, T., Tao, L., Wang, X. T., & Wang, R. S. (2024). Comparison of inebilizumab or rituximab in addition to glucocorticoid therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders. *International Journal of Ophthalmology*, 17(6), 1073.
13. Qiu W, Kermode AG, Li R, Dai Y, Wang Y, Wang J, Zhong X, Li C, Lu Z, Hu X. Azathioprine plus corticosteroid treatment in Chinese patients with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci*. 2015 Jul;22(7):1178-82. doi: 10.1016/j.jocn.2015.01.028. Epub 2015 May 23. PMID: 26006157.