



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku:
Uplizna (inebilizumab)
w programie lekowym:

**B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia
nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)
(ICD-10: G36.0)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.3.2025

Data ukończenia: 29 kwietnia 2025

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Amgen sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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), 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 r., poz. 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 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Roche Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 r., poz. 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 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Amgen sp. z o.o. oraz Roche Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 r., poz. 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 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 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

ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ADRs	działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AQP4-IgG+	obecność przeciwciał przeciwko białku akwaporynie-4
ARR	roczny wskaźnik rzutów (annualized relapse ratio)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB / BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA-AMC	Canadian Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CH	cena hurtowa netto
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
EDSS	rozszerzona skala do oceny niepełnosprawności (Expanded Disability Status Score)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	ang. <i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
IBZ	inebilizumab
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LD	ang. <i>loading dose</i> – dawka inicjująca
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686, z późn. zm.)
Ln	logarytm naturalny
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)

M	okres zachowania stałej dawki leku (ang. <i>maintenance period</i>)
MAIC	porównanie pośrednie z dopasowaniem (matching adjusted indirect comparison)
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	całkowita liczba chorych w grupie
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – amerykański narodowy instytut zdrowia
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NMOSD	choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (neuromyelitis optica spectrum disorders)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – nieokreślony
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – imputacja braku odpowiedzi
ns	Nieistotne statystycznie
OC	ang. <i>observed case</i> – metoda oceny analizowanych przypadków
OLE	(Open-Label Extension)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PLA / PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PY	pacjentolata
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2023, poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	rentgen
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podanie podskórne
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SF-36	ang. <i>Short Form 36 Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia

SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	Terapia standardowa
STZ	Satralizumab
TEAEs	działania niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (treatment emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TTFR	czas do wystąpienia rzutu choroby (time to first relapse)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> – wizualna skala analogowa
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	33

4.3.	Komentarz Agencji	35
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	36
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	37
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	56
5.4.	Podsumowanie i komentarz Agencji	61
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	63
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	63
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	66
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	67
6.4.	Komentarz Agencji	67
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	68
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	70
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	71
10.	Kluczowe informacje i wnioski	72
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	77
12.	Źródła.....	78
13.	Załączniki.....	80

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.01.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3667.2024.14.JWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Uplizna, Inebilizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 3 fiol., GTIN: 05397163001322
- Wnioskowane wskazanie:
Program lekowy: B.138.FM LECZENIE PACJENTÓW ZE SPEKTRUM ZAPALENIA NERWÓW WZROKOWYCH I RDZENIA KRĘGOWEGO (NMOSD) (ICD-10: G36.0)

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?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Horizon Therapeutics Ireland DAC
70 St. Stephen's Green
Dublin 2
D02 E2X4
Irlandia

Wnioskodawca

Amgen Sp. z o.o.
Villa Metro Business House
ul. Puławska 145
02-715 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.01.2025 r. znak PLR.4500.3667.2024.14.JWI (data wpływu do AOTMiT 15.01.2025 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 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny zbytu netto produktu leczniczego:

- Uplizna, Inebilizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 3 fiol., GTIN: 05397163001322, w ramach programu lekowego B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)

Dnia 23.01.2025 r., pismem znak OT.034.2.1.2025.1.JC, Prezes Agencji zwrócił się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na przesunięcie terminu rozpoczęcia prac nad niniejszym zleceniem. Dnia 30.01.2025 r., pismem znak PLR2.4504.93.2025.DMS, Minister Zdrowia wyraził zgodę na przesunięcie terminu rozpoczęcia realizacji zlecenia na dzień 05.02.2025 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.02.2025 r., znak OT.423.1.3.2025.9.BLu. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.03.2025 r. pismem znak AOTMiT-01/2025 z dnia 28.03.2025 r.

W zleceniu MZ znalazło się również dodatkowe pytanie dotyczące zapisów przedmiotowego programu lekowego. skierowane do Agencji. Odpowiedź na to pytanie zamieszczono w Rozdziale 7 niniejszej AWA.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Produkt leczniczy Uplizna® (inebilizumab) w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) - analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, wrzesień 2024;
- Produkt leczniczy Uplizna® (inebilizumab) w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) - analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, wrzesień 2024;
- Produkt leczniczy Uplizna® (inebilizumab) w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, sierpień 2024;
- Produkt leczniczy Uplizna® (inebilizumab) w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, sierpień 2024;
- 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. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, marzec 2025.

Złożone analizy wnioskodawcy spełniały wymagania minimalne.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Uplizna, Inebilizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 3 fiol., GTIN: 05397163001322
Kod ATC	L04AA47 - selektywne leki immunosupresyjne
Substancja czynna	inebilizumab
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Inebilizumab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się swoiście z CD19, powierzchniowym antygenem komórkowym obecnym na limfocytach pre-B i dojrzałych limfocytach B, w tym plazmoblastach i niektórych plazmocytach. Po związaniu z limfocytami B na powierzchni komórek inebilizumab wspiera cytolizę komórkową zależną od przeciwciał (ADCC, ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity) oraz fagocytozę zależną od przeciwciał (ADCP, antibody-dependent cellular phagocytosis). Uważa się, że limfocyty B odgrywają kluczową rolę w patogenezie NMOSD. Dokładny mechanizm, za pomocą którego inebilizumab wywiera terapeutyczne działanie w przypadku NMOSD, nie jest znany, jednak przypuszczalnie polega on na deplecji limfocytów B i może obejmować hamowanie wydzielania przeciwciał, prezentację antygenów, interakcję między limfocytami B i T oraz wytwarzanie mediatorów zapalnych.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	B.138.FM LECZENIE PACJENTÓW ZE SPEKTRUM ZAPALENIA NERWÓW WZROKOWYCH I RDZENIA KRĘGOWEGO (NMOSD) (ICD-10: G36.0)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do leczenia satralizumabem albo inebilizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie poniższe kryteria: 1) wiek: a) powyżej 12 roku życia – dotyczy satralizumabu, b) powyżej 18 roku życia – dotyczy inebilizumabu ; 2) rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) - oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych; 3) potwierdzenie obecności przeciwciał anty-AQP4; 4) EDSS: a) od 0 do 6,5 włącznie – dotyczy satralizumabu, b) od 0 do 8,0 włącznie – dotyczy inebilizumabu ; 5) brak przeciwwskazań do stosowania określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL); 6) w przypadku kwalifikacji do terapii satralizumabem: a) brak wcześniejszego leczenia inną terapią z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6 oraz b) 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 c) brak wcześniejszego leczenia anty-CD4, kladrybiną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem, przeszczepienie komórek macierzystych szpiku w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem leczenia satralizumabem; 7) w przypadku kwalifikacji do terapii inebilizumabem : a) 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 b) brak wcześniejszego leczenia natalizumabem, cyklosporyną, metotreksatem, mikosantronem, cyklofosfamidem, tocilizumabem w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem, oraz

	c) brak wcześniejszego stosowania immunoglobulin w ciągu ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego; 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. Z uwagi na brak danych odnośnie stosowania leku u kobiet w ciąży decyzja o włączeniu do terapii pozostaje do decyzji lekarza po ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria kontynuacji leczenia. Ponadto, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli dotychczas leczeni z innych źródeł finansowania, z wyjątkiem pacjentów aktualnie uczestniczących w trwających badaniach klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Czas leczenia w programie	Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza Zespół Koordynacyjny po każdych pełnych 12 miesiącach terapii. U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy.
Zmiana terapii w ramach programu lekowego	Zmiana leku możliwa jest po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego. Dopuszcza się możliwość zamiany na inny lek w ramach programu, w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania leku. Pacjenci spełniający kryteria wyłączenia – pkt. 3. od 1) do 6) mają możliwość jednorazowej zmiany leczenia na inny lek w ramach programu lekowego, przy czym spełnione są kryteria kwalifikacji do nowej terapii na podstawie pkt. 1.
Kryteria wyłączenia z programu	Kryterium wyłączenia z leczenia jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów: 1) brak skuteczności leczenia; a) pacjenci z wejściowym EDSS $\leq 6,5$: Za brak skuteczności leczenia danym lekiem, uzasadniający zakończenie leczenia, przyjmuje się wystąpienie 2 ciężkich rzutów, występujących w odstępie co najmniej 30 dni, po minimum 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Ciężki rzut definiowany jest jako rzut powodujący wzrost EDSS o minimum 2 pkt. b) pacjenci z wejściowym EDSS od 7,0 do 8,0: Za brak skuteczności leczenia danym lekiem, uzasadniający zakończenie leczenia, przyjmuje się wystąpienie rzutu po minimum 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, skutkującego wzrostem EDSS do 8,5 lub powyżej. 2) EDSS 8,5 lub więcej; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 4) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia; 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów, w szczególności dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.
Ocena skuteczności leczenia	Wskaźniki efektywności: – czas do wystąpienia rzutu, – częstość rzutów, – jakość życia na podstawie odpowiednich dla schorzenia skali (EQ-5D), – czas do zgonu.
Dawkowanie	<i>Dawki początkowe</i> Zalecana dawka nasycająca to 300 mg (3 fiołki po 100 mg) podawane w infuzji dożylniej, a następnie, dwa tygodnie później, kolejne 300 mg podawane w infuzji dożylniej. <i>Dawki podtrzymujące</i> Zalecana dawka podtrzymująca to 300 mg podawane w infuzji dożylniej co 6 miesięcy. Inebilizumab jest przeznaczony do długotrwałego stosowania. <i>Opóźnienie podania lub pominięcie dawki</i> W razie pominięcia infuzji inebilizumabu należy ją podać tak szybko, jak to możliwe i nie opóźniać jej podania do czasu kolejnej planowanej dawki. <u>Premedykacja zapobiegająca reakcjom związanym z infuzją</u> <i>Ocena pod kątem zakażenia</i> Przed każdą infuzją inebilizumabu należy sprawdzić, czy u pacjenta nie występuje klinicznie istotne zakażenie. W przypadku zakażenia należy odłożyć infuzję inebilizumabu do momentu ustąpienia infekcji. <i>Wymagana premedykacja</i>

	Na około 30 minut przed każdą infuzją inebilizumabu należy zastosować premedykację kortykosteroidem (np. metylprednizolonem w dawce 80–125 mg dożylnie lub równoważnej), a na około 30–60 minut przed każdą infuzją inebilizumabu podać antyhistaminę (np. difenhydraminę w dawce 25–50 mg doustnie lub równoważnej) oraz lek przeciwgorączkowy (np. paracetamol w dawce 500–650 mg doustnie lub równoważnej).
--	--

Źródło: wniosek refundacyjny, ChPL Uplizna

Wnioskowane opakowanie produktu Uplizna jest jedynym opakowaniem dopuszczonym do obrotu.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25.04.2022 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Uplizna jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, którzy są seropozytywni wobec przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G (AQP4-IgG)
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymóg przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. PSUR)

Źródło: ChPL Uplizna, EMA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Uplizna (inebilizumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Agencja zwraca uwagę na fakt, że treść programu lekowego załączonego do zlecenia jest odmienna od treści programu załączonego do wniosku refundacyjnego, tym samym analizy wnioskodawcy bazują na wersji z wniosku. Szczegóły zamieszczono w rozdziale 7. niniejszej AWA.

Agencja nie zgłasza uwag do pozostałych wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. neuromyelitis optica spectrum disorders) (ICD-10: G36.0)

Definicja

Choroby z kręgu zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorders) to rzadkie autoimmunologiczne schorzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) charakteryzujące się zapalną demielinizacją, utratą aksonów oraz astrocypatią, które prowadzą do powstania patologicznych ognisk w obrębie nerwów wzrokowych, mózgu i rdzenia kręgowego. U większości chorych (do 80%) z fenotypem neuromyelitis optica stwierdza się w surowicy przeciwciała przeciwko akwaporynie AQP4-IgG, które uznano za biomarker diagnostyczny.

Źródło: Zakrzewska-Pniewska 2023

Epidemiologia

Chorobowość – 12/mln, zapadalność – 2/mln.

Źródło: Zakrzewska-Pniewska 2023

Rokowanie

Naturalny przebieg choroby jest zwykle ciężki, a śmiertelność po 5 latach od rozpoznania choroby wynosi średnio 25–30%. Nasilenie objawów jest zwykle większe w postaci jednofazowej niż nawrotowej NMO, jednak niepełne remisje po kolejnych rzutach choroby również prowadzą do narastania niesprawności i pogarszają rokowanie. Około połowa pacjentów po 7 latach trwania choroby cierpi na istotne zaburzenia funkcji ruchowych, większość chorych jest zmuszona do korzystania z wózka inwalidzkiego. Również zaburzenia widzenia w NMO cechują się szybką progresją. Po 5 latach trwania choroby u 60–70% pacjentów występuje ślepota przynajmniej jednego oka. Naturalny przebieg choroby jest obecnie coraz skuteczniej modyfikowany przez dostępne terapie, stąd też rokowanie stale się poprawia. Dlatego bardzo istotne jest wczesne rozpoznanie choroby i włączenie leczenia modyfikującego jej przebieg

Źródło: Gospodarczyk-Szot 2016

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczebności populacji na podstawie danych NFZ.

W okresie 2014 – 2024 rocznie rozpoznawano od 219 do 2 716 pacjentów w wieku ≥18 lat z kodem ICD-10 G36.0.

Tabela 4. Liczba pacjentów w wieku ≥18 lat z rozpoznaniem G36.0 Zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych [zespół Devica] wg ICD-10 w latach 2014 – 2024. [Zintegrowany Model Analityczny CeZ, data odcięcia: 09.04.2025]

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym G36.0
2014	219
2015	409
2016	975
2017	1 190
2018	1 340
2019	2 716
2020	1 222
2021	1 760
2022	1 439
2023	1 714
2024	1 695

Tabela 5. Liczebność pacjentów w programie lekowym B.138.FM w podziale na lata [Zintegrowany Model Analityczny CeZ, data odcięcia: 09.04.2025]

Rok	Liczba pacjentów w PL B.138.FM (unikatowe ID)
2023	73
2024	110

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczebności populacji z opinii ekspertów klinicznych.

Tabela 6. Wielkość populacji aktualnej i w której technologia byłaby refundowana wg. ekspertów klinicznych

Epidemiologia	Prof. dr hab. Alina Kułakowska (KW ds. neurologii)	
	Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia inebilizumabem w przedmiotowym programie lekowym	Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia satralizumabem w przedmiotowym programie lekowym
Obecna liczba chorych w Polsce	200-250 osób (jest to całkowita liczba chorych w Polsce, z nich 30-40% mogłoby być leczonych inebilizumabem)	200-250 osób (jest to całkowita liczba chorych w Polsce, z nich 30-40% mogłoby być leczonych satralizumabem)
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 20 osób	Ok. 20 osób
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	30-40%	60-70%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunek własny	Szacunek własny

Wnioskodawca oparł swoje oszacowania populacyjne na danych zaczerpniętych z raportu TLI Agencji dla leku Enspryng i opiniach ekspertów klinicznych. Zestawiając oszacowania wnioskodawcy z danymi ekspertów ankietowanych przez Agencję, można uznać, że wartości dotyczące populacji docelowej są zbliżone.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

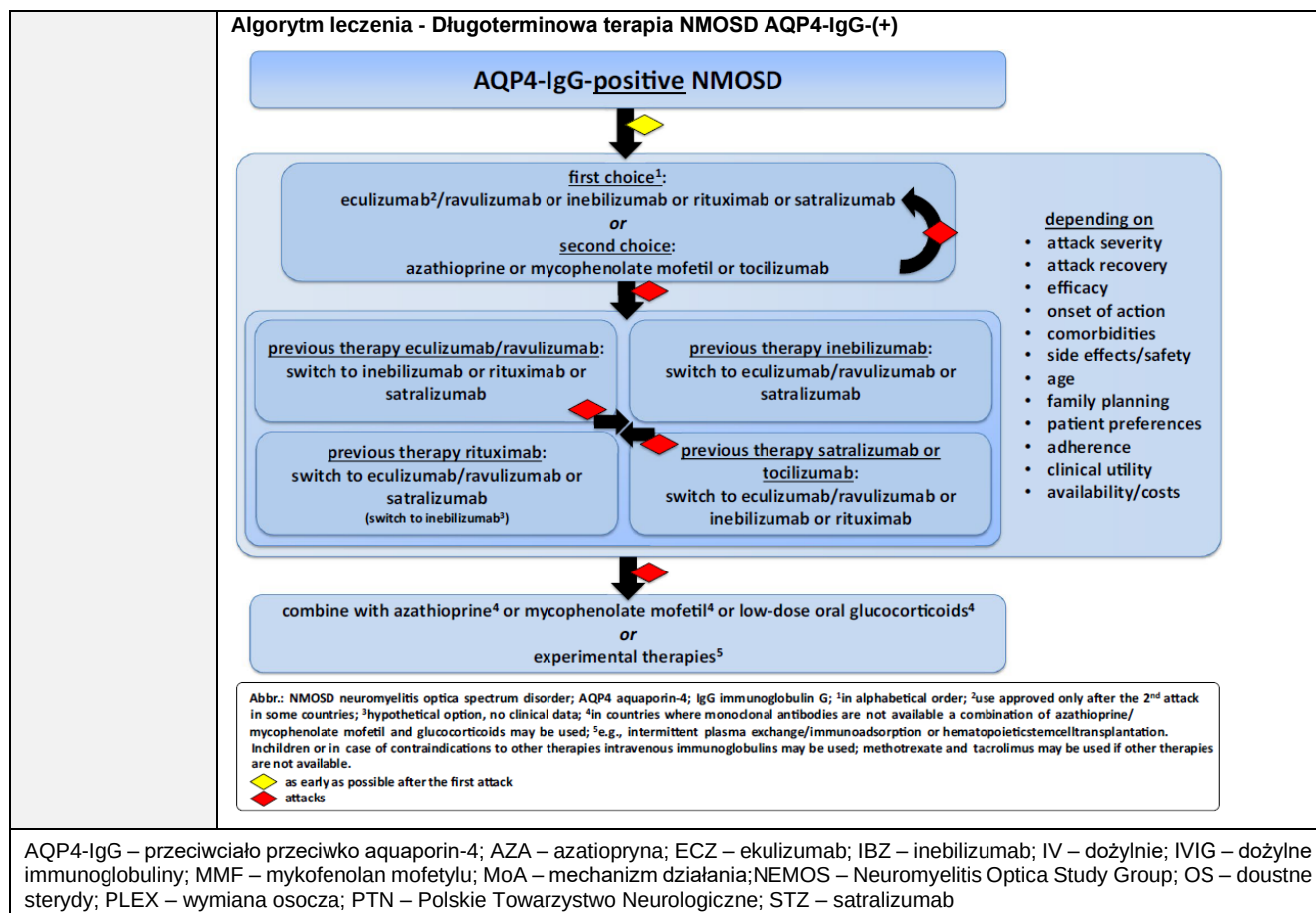
- The National Institute for Health and Care Excellence - www.nice.org.uk
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne – www.ptneuro.pl
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne - <https://ptneuro.pl/>
- European Academy of Neurology - <https://www.ean.org/>
- The European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis - <https://ectrims.eu/>
- American Academy of Neurology - <https://www.aan.com/>
- Pubmed - www.pubmed.gov

Wyszukiwanie przeprowadzono w 09.04.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 3 lat. Odnaleziono 2 wytyczne: polskie (PTN 2025) oraz niemieckie (NEMOS 2024). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2025 (Polska)	Leki stosowane w przypadku seropozytywnego NMOSD, mogą być stosowane jako leczenie 1. rzutu: • ekulizumab i.v. w monoterapii; • inebilizumab i.v. w monoterapii; • satralizumab s.c. w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. kortykosteroidami, AZA lub MMF) Brak klasyfikacji siły zaleceń

	Algorytm leczenia - Terapia rzutów i terapia długoterminowa pacjentów z NMOSD <pre> graph TD subgraph Relapse_management [Relapse management] A[Methylprednisolone (IVMP) 1000 mg IV x 3-5 (7) days] -- OR (selected cases) --> B[PLEX 5-7 sessions PLEX ± IVMP] A --> C[Escalate soon] B --> C C --> D[PLEX ± IVMP 5-7 sessions (± IVMP) after PLEX] end subgraph Long_term_management [Long-term management] E[RTX or MMF or AZA*] -- OR [only AQP4-IgG (+)] --> F[STZ** or ECZ or IBZ] E -- Relapse --> G[RTX + OS or MMF + OS or AZA* + OS] G -- Relapse --> F G -- Relapse --> H[Switch to drug with different MoA RTX or MMF or AZA*] H --> F end </pre> *zalecany w przypadku niedostępności RTX i/lub MMF; **refundowany od 2022
NEMOS 2024 (Niemcy)	Długoterminowa terapia w przypadku AQP4-IgG-(+) NMOSD: kryteria rozpoczęcia i wyboru • Ekulizumab/rawulizumab, inebilizumab, rytuksymab, satralizumab i tocilizumab to wysoce skuteczne terapie w przypadku AQP4-IgG-(+) NMOSD. Chociaż nie ma dowodów naukowych na wyższość jednego leku nad innym, każdy z nich jest odpowiedni dla różnych potrzeb klinicznych i sytuacji. • Długoterminową immunoterapię w przypadku AQP4-IgG-(+) NMOSD należy rozpocząć od jednego z przeciwciał monoklonalnych: ekulizumabu/rawulizumabu, inebilizumabu, rytuksymabu lub satralizumabu. • Wybór immunoterapii powinien być oparty na takich czynnikach, jak nasilenie ataku, powrót do zdrowia po ataku, skuteczność, początek działania, choroby współistniejące, skutki uboczne/bezpieczeństwo/śmiertelność związana z lekiem, wiek, planowanie rodziny, preferencje pacjenta, przestrzeganie, użyteczność kliniczna i dostępność/koszty. • Długoterminową immunoterapię przeciwciałami monoklonalnymi należy rozpocząć jako monoterapię, chyba że choroby współistniejące uzasadniają skojarzenie z klasycznymi terapiami immunosupresyjnymi. Brak klasyfikacji siły zaleceń



Odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie inebilizumabu (lub innych przeciwciał) we wnioskowanym wskazaniu, tj. seropozytywnym NMOSD. Wytyczne nie zawierają informacji o sile rekomendacji.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Prof. dr hab. med. Alina Kułakowska (konsultant wojewódzki w dz. neurologii)
Istotne klinicznie punkty końcowe - Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Wystąpienie rzutu choroby - Pogorszenie jakości życia, poprzez wpływ na codzienną aktywność pacjenta lub wystąpienie bólu neuropatycznego. Utrwalona progresja niepełnosprawności (wzrost punktacji EDSS) jako następstwo przebytego rzutu – j.w.
Technologie opcjonalne Technologia: % pacj. aktualnie stosujących; % pacj. stosujących w przypadku refundacji IBZ	Satralizumab (tylko chorzy z EDSS do 6,5 pkt), technologia najskuteczniejsza: 50%; 30% Klasyczne leki immunosupresyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu), technologia najtańsza: 30%; 15% Rytuksymab: 10%; 10% Pacjenci nieleczeni żadnym lekiem modyfikującym przebieg choroby (w tym pacjenci z EDSS >6,5 pkt): 10%; 5%
Problemy z aktualnym leczeniem	Ograniczenie stosowania satralizumabu u pacjentów z EDSS do 6,5 pkt i konieczność częstego podawania satralizumabu. Brak skutecznych opcji terapeutycznych dla chorych seronegatywnych w kierunku akwaporyny-4.
Rozwiązania systemowe mogące poprawić sytuację	Zrefundowanie innych skutecznych opcji terapeutycznych - o innym mechanizmie działania, drodze podania i sposobie dawkowania, np. inebilizumabu - co dałoby możliwość zmiany leczenia w przypadku nieskuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych.
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	-
Możliwość nadużyć/niewłaściwego stosowania ocenianej technologii	-
Pacjenci, którzy mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci aktualnie leczeni satralizumabem, gdyby leczenie to okazało się nieskuteczne lub gdyby wystąpiły działania niepożądane - mogłyby zmienić leczenie na inebilizumab. Pacjenci prowadzący bardzo aktywny tryb życia, którzy chcieliby otrzymywać lek tylko 2 razy do roku. Pacjenci nie tolerujący podań podskórnych leku satralizumab. Pacjenci z EDSS powyżej 6,5 pkt.
Pacjenci, którzy nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci z trudnym dostępem do żył, np. po zapaleniu żył. Pacjenci seronegatywni w kierunku akwaporyny-4.
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Satralizumab - częściowo zastąpiony Klasyczne leki immunosupresyjne (azatiopryna, mykofenolan mofety/u) - częściowo zastąpione. Brak aktywnego leczenia - częściowo zastąpione.
Kluczowe przyczyny, dla których technologia: a) powinna być finansowana ze środków publicznych b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych	a) inebilizumab jest to nowoczesny lek o innym mechanizmie działania, drodze podania i sposobie dawkowania niż dotychczas stosowany w programie lekowym satralizumab co daje możliwość zmiany leczenia w przypadku nieskuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych b) (-)
Przewidywane przyszłe udziały ocenianej technologii po objęciu refundacją w populacji docelowej	Ok. 30-40% populacji docelowej.

3.5. **Refundowane technologie medyczne**

Zgodnie z Obwieszczeniem 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. (DZ. URZ. Min. Zdrow. 2025.23), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są we wnioskowanym wskazaniu:

- satralizumab (produkt leczniczy Enspryng) w ramach ocenianego programu lekowego;
- immunoglobuliny w ramach programu lekowego „B.67. LECZENIE IMMUNOGLOBULINAMI CHOROÓB NEUROLOGICZNYCH (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, **G36.0**, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)”;
- azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, metyloprednizolon, cyklosporyna, metotreksat oraz sulfasalazyna w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „choroby autoimmunizacyjne”.

3.6. **Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę**

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparatory	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
satralizumab	Kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu - zgodnie z zapisami UoRef i Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych) oraz zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).	Wybór zasadny. Opcja wskazywana przez polskie wytyczne (PTN 2025) oraz ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego.

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

Zadeklarowanym przez wnioskodawcę celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej produktów leczniczych Uplizna (substancja czynna: inebilizumab, IBZ, dawkowanie zgodne z ChPL) względem Enspryng (substancja czynna: satralizumab, STZ, dawkowanie zgodnie z ChPL) stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) z potwierdzoną obecnością przeciwciał anti-AQP4 (określonych dalej jako AQP4-IgG+).

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Do leczenia inebilizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie poniższe kryteria: 1. wiek powyżej 18 roku życia; 2. rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) - oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych; 3. potwierdzenie obecności przeciwciał anti-AQP4; 4. EDSS od 0 do 8,0 włącznie; 5. brak przeciwwskazań do stosowania inebilizumabu określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Komentarz: W przypadku braku identyfikacji badań w przedmiotowej populacji, dopuszczono możliwość włączenia do analizy badań klinicznych dla szerszej niż zdefiniowana powyżej populacji.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	W proponowanym brzmieniu programu lekowego w kryteriach kwalifikacji do leczenia inebilizumabem znajduje się sprecyzowanie dot. dotychczasowej terapii, czego nie uwzględniono w kryteriach PICO. Jednakże, jak wskazuje wnioskodawca w uzupełnieniu do analiz, we włączonych do AKL wnioskodawcy badaniach kryteria włączenia były zbieżne w tym zakresie z proponowanym programem lekowym.
Interwencja	Uplizna (substancja czynna: inebilizumab, IBZ) w dawce określonej w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	-
Komparatory	Enspryng (substancja czynna: satralizumab, STZ) w dawce określonej w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego* <u>W ramach porównania pośredniego – badania porównujące satralizumab względem placebo</u>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Zgodnie z zapisami programu lekowego pacjentów można kwalifikować do stosowania satralizumabu w populacji od 0 do 6,5 włącznie. W opinii wnioskodawcy przeprowadzenie porównania we wskazanej subpopulacji (pacjentów ze wskaźnikiem EDSS od 7 do 8) z uwagi na brak danych nie jest możliwe. Wnioskodawca wskazuje że liczebność tej subpopulacji niewielka, oraz ze względu, że jest to najcięższa postać choroby, są to pacjenci z dużą niezaspokojoną potrzebą terapeutyczną („unmet need”) szczególnie wymagający zaopiekowania. Obszerne uzasadnienie znajduje się w rozdz. 1, Ad.4. na str. 3-5 Uzupełnienia do raportu HTA wnioskodawcy. Ponadto wątpliwość może budzić ograniczenie komparatora dla porównania pośredniego wyłącznie do placebo.
Punkty końcowe	W ramach randomizowanej fazy badania: <u>Skuteczność:</u>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (np.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	- Czas do wystąpienia rzutu, zdefiniowany zgodnie z protokołem badania [oceniany przez niezależny, zaślepiiony komitet] - Odsetek chorych, u których doszło do wystąpienia pogorszenia sprawności w rozszerzonej skali niepełnosprawności EDSS; - Łączna, skumulowana liczba aktywnych ognisk choroby (NMOSD); - Łączna, skumulowana liczba hospitalizacji będących wynikiem (NMOSD) <u>Bezpieczeństwo:</u> - Zgony; - Wycofanie leczenia ogółem; - Wycofanie leczenia z powodu AE; - TEAE ogółem; - AE prowadzące do przerwania leczenia, - AE prowadzące do konieczności redukcji dawki leku; - AE prowadzące do zgonu; - Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; - Poszczególne zdarzenia niepożądane** <i>W ramach otwartej fazy badania, dodatkowo:</i> - Roczny wskaźnik rzutów (ang. ARR, <i>annualized relapse rate</i>); - Zmiana w skali EDSS względem wartości wyjściowej; - Poważne zdarzenia niepożądane ogółem; - Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem; Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.	odnoszące się do oceny parametrów laboratoryjnych m.in. poziom limfocytów B, stężenia IgG etc)	
Typ badań [^]	- Przeglądy systematyczne, metaanalizy (w tym NMA) spełniające kryterium w zakresie co najmniej populacji, interwencji i komparatora; - Randomizowane badania kliniczne; - Otwarta, przedłużona faza badań głównych (dla IBZ); Badania obserwacyjne (dopuszczono możliwość prezentacji danych z badań RWE jedynie dla IBZ, przy założeniu że wielkość próby chorych leczonych wynosi co najmniej 10 pacjentów).	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-
Inne kryteria	Badania/prace opublikowane wyłącznie w postaci pełnego tekstu , w języku polskim lub angielskim	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-
**występujące u co najmniej 2,5% chorych w którymkolwiek z ramion badania <i>N-MOMentum</i>; [^]nie przedstawiono danych zaprezentowanych w ramach analiz <i>post-hoc</i> (np. ocena surogatów/biomarkerów) oraz analiz w podgrupach ze względu na cechy populacji (np. rasa, obecność chorób współtowarzyszących, rodzaj wcześniejszego leczenia etc), z wyjątkiem sytuacji, gdy zaprezentowana w publikacji podgrupa chorych dla której przedstawiono wyniki odzwierciedlałaby populację określoną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla Uplizna (np. chorzy z potwierdzoną obecnością przeciwciał anty-AQP4)			

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline, EMBASE, Cochrane Library – baza Cochrane Database of Systematic Reviews. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 08.07.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Wątpliwość może budzić zastosowanie w strategii filtrów

„human”/„humans” co może zmniejszyć czułość wyszukiwania. Brak zastosowania tych filtrów zwiększyłby liczbę publikacji maksymalnie o 10%.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, Medline przez PubMed oraz Embase przez Ovid z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i komparatora. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 07.02.2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikację: *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*

Wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych zweryfikował ww. publikację pod kątem zgodności ze zdefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia i odrzucił publikację przedstawiając odpowiednie powody wykluczenia.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- trzy badania dla ocenianej interwencji:
 - N-MOMentum (Cree 2019) – badanie randomizowane INZ vs PLC,
 - N-MOMentum OLE (Cree 2024) – faza przedłużona badania głównego,
 - Osborne 2024 – badanie rzeczywistej praktyki (RWE).
- jedno badanie dla komparatora (dla porównania pośredniego):
 - SAKura Star (Traboulsee 2020) – badanie randomizowane STZ vs PLC.

Odnaleziono również przegląd systematyczny Wingerchuk 2022 – metaanaliza sieciowa.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
N-MOMentum (Cree 2019) <u>Źródło finansowania:</u> MedImmune, Viela Bio, Horizon Therapeutics	– wieloośrodkowe, – liczba ramion: 2, – randomizacja ze stratyfikacją (status AQP4-IgG oraz region Japonii vs poza Japonią), 3:1 IBZ vs PLC – zaślepienie: podwójne, – typ hipotezy: superiority, – okres obserwacji: - faza zaślepienia – 197 dni; - OLE – 2 lata lub dłużej; - mediana ekspozycji IBZ: 1178 d. – interwencje: - Inebilizumab: 300 mg w dn. 1. oraz 15. W fazie zaślepienia; - Placebo: 300 mg placebo w podaniach odpowiadających	<u>Kryteria włączenia:</u> • dorośli ≥18 lat w momencie badań przesiewowych; • Ocena stopnia niepełnosprawności ≤7,5 pkt wg skali EDSS w momencie randomizacji. Chorzy u których wynik w skali EDSS wynosił 8,0, mogli zostać włączeni do badania za zgodą lekarza prowadzącego i osoby monitorującej badanie. • Spełnienie jednego z kryteriów dot. statusu AQP4-IgG: ○ Dodatni wynik badania przesiewowego na obecność przeciwciał przeciw anty-AQP4-IgG w surowicy oraz udokumentowana historia ≥1 ostrego rzutu NMOSD, wymagającego leczenia ratunkowego w ciągu poprzedzającego roku, lub wystąpienie ≥2 ostrych rzutów NMOSD, które wymagały leczenia ratunkowego w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym; LUB ○ Ujemny wynik badania przesiewowego na obecność przeciwciał przeciw anty-AQP4-IgG w surowicy – brak dowodów na uszkodzenie mózgu typowe dla stwardnienia rozsianego, spełnienie kryteriów klinicznych NMOSD według <i>Wingerchuk 2006</i> oraz udokumentowana historia ≥1 ostrego rzutu NMOSD wymagającego leczenia ratunkowego w ciągu ostatniego roku, lub ≥2 rzutów NMOSD, które wymagały leczenia	<u>Pierwszorzędowy:</u> Czas do wystąpienia rzutu NMOSD (TTFR) lub do dnia 197 oznaczonego jako koniec badania.[^] <u>Pozostałe (wybrane):</u> • pogorszenie wyników w skali EDSS względem wartości początkowej^{^^}; • zmiana w wyniku dwuocznego badania ostrości wzroku przy obniżonym kontraście względem wartości początkowej; • skumulowana, łączna liczba aktywnych zmian MRI; • liczba hospitalizacji związanych z NMOSD, trwających dłużej niż jeden dzień; • zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	interwencji (1. i 15. dzień) . – inne: - pacjenci mogli przejść do fazy przedłużonej otwartej (N-MOmentum OLE) gdzie otrzymywali 300 mg IBZ co 6. mies.; - wszystkim pacjentom podawano również kortykosteroidy doustnie w dn. 1. – 21.	ratunkowego w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym; • Pacjenci, u których wystąpił rzut choroby tuż przed badaniem przesiewowym musieli odczekać ≥ 4 tygodnie do czasu ustabilizowania lub ustąpienia objawów rzutu przed przystąpieniem do randomizacji; • Stosowanie metod antykoncepcji o wysokiej skuteczności; • Pisemna, świadoma zgoda i lokalnie wymagane zezwolenia uzyskane od pacjenta lub przedstawiciela prawnego; Gotowość do rezygnacji z innych eksperymentalnych metod leczenia NMOSD podczas trwania badania; Zdolność i gotowość do ukończenia badania <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> • Każda przesłanka, która w opinii badacza mogłaby kolidować z oceną lub podawaniem leku lub interpretacją bezpieczeństwa pacjenta lub wyników badania; • Równoczesne/wcześniejsze włączenie do innego badania klinicznego obejmującego eksperymentalne leczenie trwające ≤ 4 tygodnie lub upłynięcia ≤ 5 okresów półtrwania badanego leczenia, w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy przed randomizacją; • Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) wynoszący mniej niż 60 ml/minutę; • wyniki badań przesiewowych: - o aminotransferaza asparaginianowa (AST) $> 2,5 \times$ górna granica normy (GGN) - o aminotransferaza alaninowa (ALT) $> 2,5 \times$ GGN - o bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ GGN (chyba że przyczyną jest zespół Gilberta) - o liczba płytek krwi $< 75\ 000/\mu\text{L}$ (lub $< 75 \times 10^9/\text{L}$) - o hemoglobina $< 8\ \text{g/dL}$ (lub $< 80\ \text{g/L}$) - o hemoglobina glikowana $> 8\%$ podczas badania przesiewowego (tylko pacjenci z cukrzycą) - o liczba limfocytów B CD19+ poniżej dolnej granicy normy (LLN) według laboratorium centralnego. <u>Liczba pacjentów (ITT*)</u> IBZ: 174 pacj. (w tym 161 pacjentów z obecnością przeciwciał anty-AQP4 [AQP4-IgG+]) PLC: 56 pacj. (w tym 52 pacj. AQP4-IgG+) Faza OLE: 216 pacj. (w tym 201 pacj. AQP4-IgG+)	
	*pacjenci losowo przydzieleni do poszczególnych ramion badania, którzy przejęli co najmniej jedną dawkę interwencji ^zdefiniowane w badaniu kryteria rzutu choroby opisano w aKL wnioskodawcy w rozdz. 11.10. ^^ wzrost o ≥ 2 od wartości wyjściowej 0, wzrost o ≥ 1 od wartości wyjściowej 1-5 lub wzrost o $\geq 0,5$ od wartości wyjściowej $\geq 5,5$		
SAkura Star (Traboulsee 2020, G-Ba dossier) <u>Źródło finansowania:</u> Chugai Pharmaceutica (Roche)	– wieloośrodkowe, – liczba ramion: 2, – randomizacja 2:1 STZ vs PLC ze stratyfikacją (wcześniejsze leczenie oraz charakter ostatniego rzutu choroby), – zaślepienie: podwójne, – typ hipotezy: superiority, – okres obserwacji:	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek od 18 do 74 lat; • Zapalenie nerwu wzrokowego (NMO) lub zaburzenie ze spektrum NMO (NMOSD), zdefiniowane w następujący sposób: - o NMO zgodne z kryteriami Wingerchuk 2006 (wymaga wszystkich z następujących 3 kryteriów: I. zapalenie nerwu wzrokowego; II. ostre zapalenie rdzenia kręgowego; III. co najmniej dwa z trzech kryteriów pomocniczych: zmiana w obrębie rdzenia kręgowego zidentyfikowana w rezonansie magnetycznym obejmująca 3 segmenty kręgów; MRI mózgu nie spełniające kryteriów diagnostycznych dla stwardnienia rozsianego; status seropozytywny NMO-IgG)	<u>Pierwszorzędowy:</u> ^ czas do wystąpienia rzutu zdefiniowanego protokołem (TTFR) w fazie zaślepionej badania <u>Pozostałe (wybrane):</u> • zmiana wyniku oceny bólu w wizualnej skali analogowej (VAS) i oceny zmęczenia w skali funkcjonalnej oceny przewlekłej choroby (FACIT), do 24 tygodnia obserwacji od wartości początkowej; • odsetek pacjentów bez rzutów;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	- faza randomizowana – 18 mies.; - faza zaślepienia + OLE – mediana 95,9 tyg. – interwencje: - satralizumab: 120 mg w tyg. 0, 2 i 4, następnie 1x na 4 tyg.; - Placebo: 120 mg placebo w podaniach odpowiadających interwencji (w tyg. 0, 2 i 4, następnie 1x na 4 tyg.) . – inne: - pacjenci mogli przejść do fazy przedłużonej otwartej gdzie wszyscy otrzymywali satralizumab	- o NMOSD zdefiniowany przez jedno z następujących kryteriów ze statusem seropozytywnym przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 podczas badania przesiewowego: I. idiopatyczne pojedyncze lub nawracające przypadki rozległego zapalenia rdzenia kręgowego (≥ 3 zmiany w MRI odcinka kręgowego rdzenia kręgowego); II. zapalenie nerwu wzrokowego, pojedyncze, nawracające lub jednocześnie obustronne. • co najmniej 1 udokumentowany rzut (w tym pierwszy rzut) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • wynik w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (EDSS) $\leq 6,5$ pkt podczas badania przesiewowego; • zdolność i chęć udzielenia pisemnej świadomej zgody oraz spełnienia wymagań protokołu. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> • początek klinicznego rzutu (w tym pierwszy rzut) w ciągu 30 dni przed przystąpieniem do badania; • wcześniejsze leczenie: - o terapią inhibitorem IL-6 (np. tocilizumab), alemtuzumab, napromienianie całego ciała lub przeszczep szpiku kostnego w dowolnym momencie przed badaniem; - o eksperymentalnym lekiem w ciągu 3 miesięcy przed badaniem; - o przeciwciałem anti-CD20, ekulizumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-BLyS (np. belimumabem), innymi terapiami zapobiegającymi nawrotom stwardnienia rozsianego (np. interferon, natalizumab, octan glatirameru, fingolimod, teryflunomid lub fumaran dimetylu) w ciągu 6 miesięcy przed badaniem; - o anti-CD4, kładrybiną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem w ciągu 2 lat przed badaniem. <u>Liczba pacjentów (ITT)</u> STZ: 63 pacj. (w tym 41 pacj. AQP4-IgG+) PLC: 32 pacj. (w tym 23 pacj. AQP4-IgG+)	• roczny wskaźnik rzutów (ARR); • zmiana wyników w stosunku do wartości wyjściowej w okresach 24-tygodniowych w: - o 36-elementowa skrócona ankieta dotycząca stanu zdrowia; - o EuroQol 5D; - o prędkość marszu na dystansie 25 stóp; - o zmodyfikowana Skala Rankina; - o ocena obciążenia Zarit Burden; - o EDSS; - o ostrość wzroku (wykres Snellena i Sloana) • bezpieczeństwo
^zdefiniowane w badaniu punkty końcowe, w tym kryteria rzutu choroby opisano w tabeli 28. AKL wnioskodawcy w rozdz. 11.5.			

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę subpopulacji pacjentów AQP4-IgG+ włączonych do badań randomizowanych uwzględnionych w analizie.

Tabela 12. Dane demograficzne pacjentów AQP4-IgG+ z włączonych badaniach randomizowanych

Cecha	N-MOMentum		SAkura Star	
	Inebilizumab, n (%) N = 161 pacj.	Placebo, n (%) N = 52 pacj.	Satralizumab, n (%) N = 41 pacj.	Placebo, n (%) N = 23 pacj.
Kobiety	151 (94)	49 (94)	46 (73)	31 (97)
Wiek , średnia (SD), [zakres]	43,2 (11,6), [18-73]	42,4 (14,3), [18-74]	46 [22-70]	40,1 [20-56]
Czas trwania choroby , średnia (SD)	2,5 (3,4)	2,9 (3,5)	-	-
Wiek w momencie wystąpienia choroby , średnia (SD)	-	-	Dla wszystkich pacjentów AQP4-IgG+: 39,1 (12,9)	
Rasa biała	86 (53)	24 (46)	19 (46)	13 (56,5)
Rasa azjatycka	37 (23)	8 (15)	7 (17)	6 (26)
Początkowe ARR	1,68 (1,49)	1,46 (1,36)	0,91 (0,50)	1,02 (0,51)

Cecha	N-MOMentum		SAkura Star	
	Inebilizumab, n (%) N = 161 pacj.	Placebo, n (%) N = 52 pacj.	Satralizumab, n (%) N = 41 pacj.	Placebo, n (%) N = 23 pacj.
Początkowy wynik w skali EDSS, średnia (SD)	3,8 (1,8)	4,4 (1,6)	4,02 (1,50)	3,43 (1,55)
Wcześniejsze leczenie rytuksymabem	12 (7)	4 (8)	5 (12)	4 (17)

Szczegółowe porównanie populacji z badań znajduje się w rozdz. 4.3., a szczegółowa charakterystyka wyjściowa pełnych populacji pacjentów w rozdz. 11.5. AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badania efektywności praktycznej włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Osborne 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Horizon Therapeutics (Amgen)	Retrospektywna, wielośrodkowa (n=7) analiza przypadków chorych objętych leczeniem z powodu NMOSD Celem było zidentyfikowanie czynników skłaniających do zmiany leczenia z rytuksymabu na inebilizumab, zapewnienie wglądu w skuteczność i bezpieczeństwo inebilizumabu w rzeczywistych warunkach klinicznych oraz ocena inebilizumabu jako alternatywy terapeutycznej dla pacjentów z NMOSD, którzy nie reagują odpowiednio na rytuksymab lub doświadczają zdarzeń niepożądanych podczas leczenia rytuksymabem Interwencja: <u>I etap:</u> rytuksymab podawany dożylnie w dawce 1 000 mg co 6 miesięcy Średni czas trwania leczenia rytuksymabem: 38,6 (zakres: 3-84) miesięcy <u>II etap:</u> 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	<u>Kryteria włączenia:</u> Wiek co najmniej 18 lat, Udokumentowana diagnoza zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), chorzy leczeni rytuksymabem, u których dokonano zmiany leczenia na inebilizumab i którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku <u>Liczba pacjentów:</u> 14 (w tym 13 pacj. AQP4-IgG+)	• Wystąpienie rzutu choroby w trakcie trwania leczenia, • Poprawa w zakresie objawów choroby • Pogorszenie objawów choroby • Wystąpienie zmiany w zakresie niesprawności/ jakości życia chorego • Ocena w zakresie czynności życia codziennego/jakości życia • Bezpieczeństwo

Szczegółowy opis wskazanych w tabelach badań znajduje się w rozdziale 11.5. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6. (badanie efektywności praktycznej) oraz 2. (metaanaliza sieciowa) AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości włączonych badań według następujących skal i narzędzi: w badaniach randomizowanych SAKura Star i N-MOMentum oceniano ryzyko błędu systematycznego w zakresie punktu końcowego Czas do wystąpienia rzutu choroby wg Risk of Bias 2 (RoB2), badanie RWE oceniono wg skali NICE oraz opracowanie wtórne Wingerchuk 2022 wg skali AMSTAR-2.

Szczegóły oceny zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego na podstawie AKL wnioskodawcy wg skali ROB2 w zakresie punktów końcowych w badaniach N-MOMentum i SAKura Star

Badanie	Oceniany element					
	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane o wynikach	Pomiar punktu końcowego	Selekcja prezentowanych wyników	Ogółem
Punkt końcowy – Czas do wystąpienia rzutu choroby						

Badanie	Oceniany element					
	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane o wynikach	Pomiar punktu końcowego	Selekcja prezentowanych wyników	Ogółem
N-MOmentum	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
SAkura Star	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Pewne zastrzeżenia

Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu w badaniu N-MOmentum oraz wskazał na istnienie zastrzeżeń w badaniu SAkura Star.

Badanie efektywności praktycznej Osborne 2024 oceniono w skali NICE na 5 punktów na 8 możliwych, a punkty odjęto za: retrospektywny charakter badania, brak konsekwentnej rekrutacji oraz za brak analizy wyników w podgrupach.

Przegląd systematyczny Wingerchuk 2022 oceniono jako przegląd o krytycznie niskiej wiarygodności.

Szczegółowa ocena jakości badań oraz opracowań wtórnych wnioskodawcy znajduje się w rozdz. 11.6. AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Autorzy publikacji głównej prezentującej wyniki z badania SAkura Star ocenę punktów końcowych odnoszących się do populacji wnioskowanej tj. chorych z NMOSD, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 ograniczyli jedynie do oceny dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. czasu do wystąpienia rzutu choroby, gdzie wystąpienie rzutu oceniane było przez niezależny komitet, zaślepiony co do przynależności chorych do poszczególnych interwencji. Pomimo, iż zarejestrowane wskazanie dla satralizumabu ogranicza się wyłącznie do chorych z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych i bezpieczeństwa dla tej grupy chorych nie zostały również publicznie przedstawione na etapie rejestracji leku na terenie EU, ostatecznie dane dla tej grupy chorych udało się zidentyfikować dopiero w niemieckim dossier refundacyjnym dla satralizumabu;
- Biorąc pod uwagę, iż NMOSD jest chorobą sierocą wielkość populacji włączonej do badań może zostać postrzegana jako niewielka. Niemniej jednak badanie N-MOmentum jest największym liczebnie badaniem klinicznym z randomizacją wśród wszystkich ostatnio przeprowadzonych badań klinicznych dedykowanych nowoczesnym lekom stosowanym w leczeniu NMOSD. Łączna liczba chorych uczestniczących w badaniu wynosiła 231, dla porównania wielkość populacji chorych włączonych do badania SAkura Star wynosiła 95;

Komentarz Agencji: Dodatkowo, część włączonych do badania pacjentów było AQP4-IgG seronegatywnych, którzy nie stanowią grupy objętej leczeniem w programie. Pacjenci AQP4-gG seropozytywni stanowili ok 93% (213 pacj.) populacji w badaniu N-MOmentum oraz ok 68% (64 pacj.) w badaniu SAkura Star (spośród pełnej populacji którzy otrzymywali leczenie w badaniach).

- Odnosząc się do wiarygodności wewnętrznej badania SAkura Star ocena przeprowadzona przez EMA na etapie rejestracji produktu leczniczego Enspryng wskazuje na możliwość wystąpienia nieprawidłowości w zakresie randomizacji, zaślepienia, a tym samym wpływu na ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego, a co za tym idzie na wiarygodność uzyskanych wyników. Jak wskazano w EMA jest to szczególnie niepokojące, że względu na fakt, że dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu nie wykazano przewagi terapii satralizumabem nad placebo.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Jak wskazali autorzy w publikacjach Cree 2019 i Cree 2024, uczestnicy badania N-MOmentum zarówno w fazie randomizowanej jak i otwartej mogą nie być w pełni reprezentatywni dla populacji osób z NMOSD, gdyż ze względów bezpieczeństwa wykluczano pacjentów z wieloma chorobami współistniejącymi lub nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych. Ponadto faza randomizowana badania trwała stosunkowo niedługo ok 190 dni, a faza otwarta badania była jednoramienna bez równoległego komparatora, co wpływa ograniczająco na wnioskowanie o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie leczenia. Część prezentowanych wyników z fazy otwartej badania było punktami końcowymi typu post-hoc.

Badanie efektywności praktycznej Osborne 2024 było seria przypadków o charakterze retrospektywnym, o małej liczebności (14 pacjentów, w tym 13 AQP4-IgG+). Ponadto badanie to uwzględniało jedynie pacjentów którzy zmieniali leczenie z rytuksymabu na inebilizumab. Badanie posiada duże braki w zakresie raportowanych danych, jak np. na 14 pacjentów analizowanych w badaniu brak jest danych nt. zdarzeń niepożądanych u 10 pacj.,

częstości badań obrazowych MRI u 7 pacj., czy częstości badań laboratoryjnych u 6 pacjentów podczas terapii inebilizumabem.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Wyniki dla porównania inebilizumabu względem satralizumabu, ze względu na brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących te leki u pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD), pochodzą z analizy pośredniej wykorzystującej po stronie inebilizumabu wyniki badania N-MOMentum, podczas gdy po stronie satralizumabu zidentyfikowano badanie Sakura Star. Wspólnym komparatorem w badaniach było placebo. Wyniki analiz pośrednich cechują się niższą wiarygodnością niż wyniki uzyskane w ramach badań bezpośrednich, niemniej jednak w przypadku braku badań porównawczych, takie postępowanie jest zalecane przez Wytyczne AOTMIT;
- Biorąc pod uwagę istnienie heterogeniczności w zakresie cech wyjściowych populacji uczestniczących w badaniach stanowiących podstawę porównania pośredniego oraz dostępność nieopublikowanej analizy z dostosowaniem uwzględniającym ww. różnice w cechach wyjściowych, uznano, iż bardziej wiarygodne będzie przeprowadzenie wnioskowania w oparciu o wyniki analizy z dostosowaniem celem wyeliminowania wpływu istniejącej heterogeniczności klinicznej na wynik porównania pośredniego;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Porównanie pośrednie w zakresie analizy skuteczności ograniczono do analizy jedynie czasu do wystąpienia rzutu choroby, czyli pierwszorzędnego punktu końcowego oraz odsetka pacjentów z pogorszeniem sprawności ocenianej w skali EDSS. Od oceny pozostałych punktów końcowych wnioskodawca odstąpił uzasadniając decyzję zidentyfikowanymi rozbieżnościami w ich zakresie.

Ważną różnicą między badaniami jest czas obserwacji fazy randomizowanej, dla inebilizumabu w badaniu N-MOMentum faza randomizowana trwała 197 dni (około 6,5 miesiąca), podczas gdy dla satralizumabu w badaniu Sakura Star było to 18 miesięcy.

Jak zauważono w CADTH 2024 skala EDSS nie jest walidowana w NMOSD i ma ograniczenia w ocenie niepełnosprawności poza niepełnosprawnością ambulatoryjną (np. ostrość wzroku, inne formy paraliżu), jednak zwrócono uwagę, że chociaż EDSS nie jest walidowany w NMOSD, jest stosowany w praktyce klinicznej i jest obecnie najlepszym dostępnym narzędziem do oceny odpowiedzi.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie IBZ vs STZ (pośrednie)

Czas do wystąpienia rzutu choroby – analiza MAIC

Ze względu na zidentyfikowane heterogeniczności między badaniami N-MOMentum i SAKura Star w celu zmniejszenia różnic między ocenianymi grupami wnioskodawca zdecydował się na przedstawienie analizy pośredniej z dostosowaniem (MAIC, ang. matching-adjusted indirect comparison), które traktowano jako wyniki podstawowe. Szczegółowo ocenę heterogeniczności tych badań opisano w rozdz. 4.2. – 4.5. AKL wnioskodawcy, a opis analizy MAIC przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.7. Wyniki przedstawiono na podstawie nieopublikowanego raportu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 15. Czas do wystąpienia rzutu choroby, porównanie IBZ vs STZ, analiza MAIC (N-MOmentum, SAKura Star, źródło: [redacted])

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Wyniki porównania pośredniego bez dostosowania

W analizie czasu do wystąpienia rzutu choroby w porównaniu pośrednim bez dostosowania metodą Buchera wskazano, że leczenie inebilizumabem w subpopulacji pacjentów AQP4-IgG+ wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia rzutu choroby o 13% w porównaniu do terapii satralizumabem, jednak różnica nie jest istotna statystycznie, HR = 0,87 (95% CI: 0,30; 2,56).

Tabela 16. Czas do wystąpienia rzutu choroby, porównanie IBZ vs STZ w subpopulacji AQP4-IgG+, analiza bez dostosowania metodą Buchera (N-MOmentum, SAKura Star)

Punkt końcowy	IBZ vs PLC HR (95% CI)	STZ vs PLC HR (95% CI)	IBZ vs STZ HR (95% CI)
Czas do wystąpienia rzutu choroby	0,227 (0,121; 0,423)	0,26 (0,11; 0,63)	0,87 (0,30; 2,56)*
*Obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych			

Analizę bez dostosowania przedstawiono w ramach analiz dodatkowych (rozdz. 11.8 AKL wnioskodawcy).

Odsetek chorych z pogorszeniem sprawności wg EDSS

Porównanie pośrednie w zakresie odsetka chorych z pogorszeniem sprawności w rozszerzonej skali EDSS wskazuje, że szansa na wystąpienie pogorszenia sprawności jest nieistotnie statystycznie niższa w grupie inebilizumabu w porównaniu do satralizumabu, OR = 0,87 (95% CI: 0,24; 3,14).

Tabela 17. Odsetek chorych z pogorszeniem sprawności wg EDSS, porównanie IBZ vs STZ w subpopulacji AQP4-IgG+ (N-MOmentum, SAKura Star)

Punkt końcowy	IBZ vs PLC OR (95% CI)	STZ vs PLC OR (95% CI)	IBZ vs STZ OR (95% CI)
Odsetek chorych, u których doszło do pogorszenia sprawności w skali EDSS	0,37 (0,18; 0,76)^	0,40 (0,14; 1,17)*	0,87 (0,24; 3,14)*
*Obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; ^Cree 2019			

Wyniki porównania pośredniego IBZ vs STZ przedstawiono w rozdz. 4.7. i 4.8. AKL wnioskodawcy.

Wyniki obserwacji długoterminowej – badanie jednoramienne N-MOmentum OLE

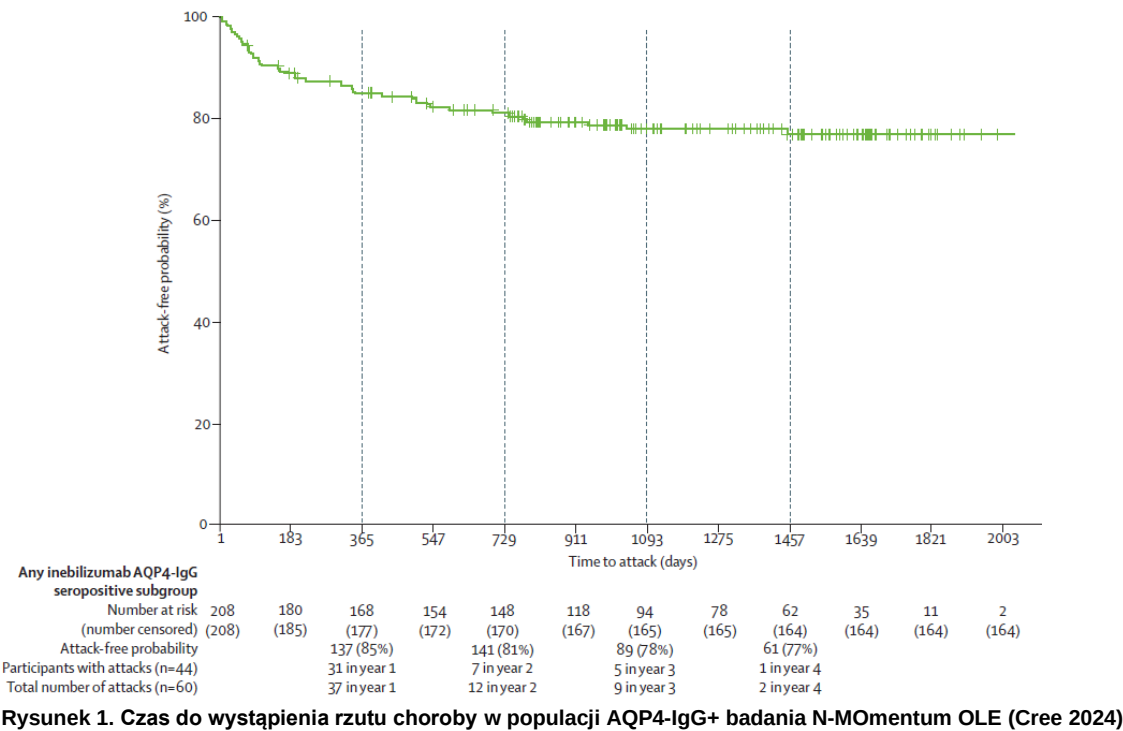
Do przedłużonej fazy otwartej badania N-MOmentum mogli przejść dobrowolnie pacjenci w fazie randomizowanej z obu grup (przyjmujących placebo lub IBZ). Spośród 174 pacjentów przyjmujących IBZ w fazie randomizowanej do fazy otwartej badania przeszło 165 pacjentów (w tym 154 pacjentów AQP4-IgG+), a z 56 pacjentów otrzymujących placebo do fazy otwartej weszło 51 pacjentów (w tym 47 pacjentów AQP4-IgG+).

Czas do wystąpienia rzutu choroby

W populacji pacjentów AQP4-IgG+ badania N-MOmentum w obu fazach randomizowanej i otwartej, odnotowano 60 rzutów choroby u łącznie 44/208 (21%) pacjentów. Prawdopodobieństwo pozostania chorego bez rzutu choroby wyniosło odpowiednio w kolejnych latach badania 85%, 81%, 78% oraz 77% (oszacowane w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera, rysunek i tabela poniżej).

Tabela 18. Czas do wystąpienia rzutu choroby w subpopulacji AQP4-IgG+ badania N-MOmentum OLE (Cree 2024)

Punkt końcowy	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	Łącznie
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 krzywą Kaplana-Meiera [%]	85	81	78	77	-
*Obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych					



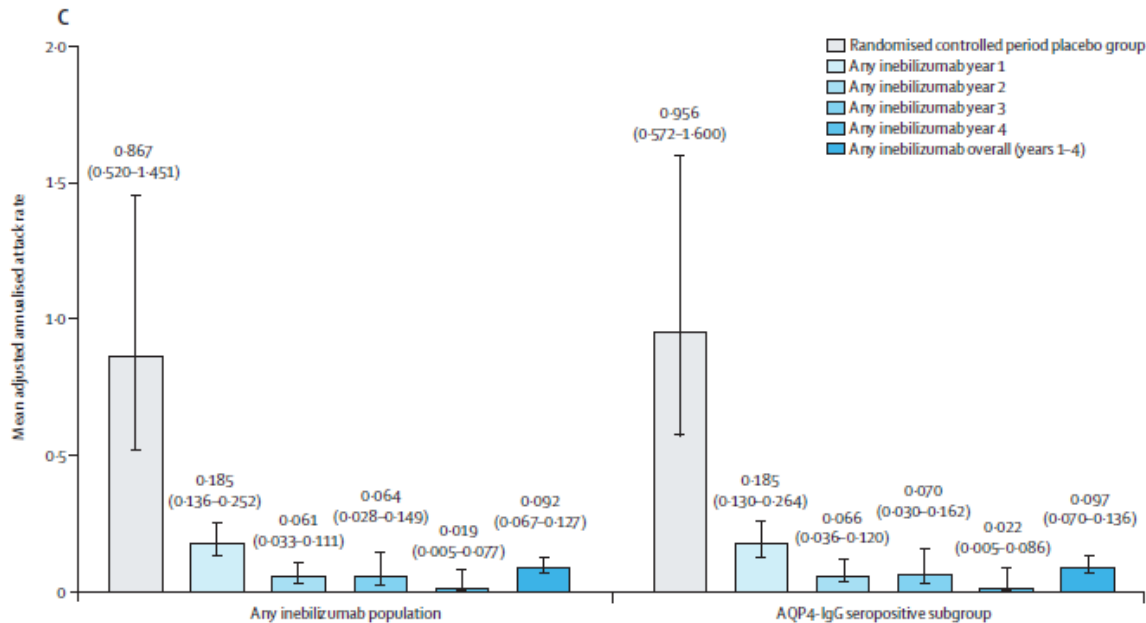
Rysunek 1. Czas do wystąpienia rzutu choroby w populacji AQP4-IgG+ badania N-Momentum OLE (Cree 2024)

Roczny wskaźnik rzutów choroby

Autorzy publikacji konkludują o stopniowym spadku średniej wartości rocznego wskaźnika rzutów w kolejnych latach okresu badania otwartego. Na koniec badania skorygowany średni roczny wskaźnik rzutów u chorych AQP4-IgG+ stosujących inebilizumab wynosił 0,097 (95% CI: 0,070–0,14). W fazie randomizowanej w grupie placebo wskaźnik ten wynosił 0,956 (95% CI: 0,57–1,60; rysunek i tabela poniżej).

Tabela 19. Średni roczny wskaźnik rzutu choroby (ARR) w subpopulacji AQP4-IgG+ badania N-Momentum OLE (Cree 2024)

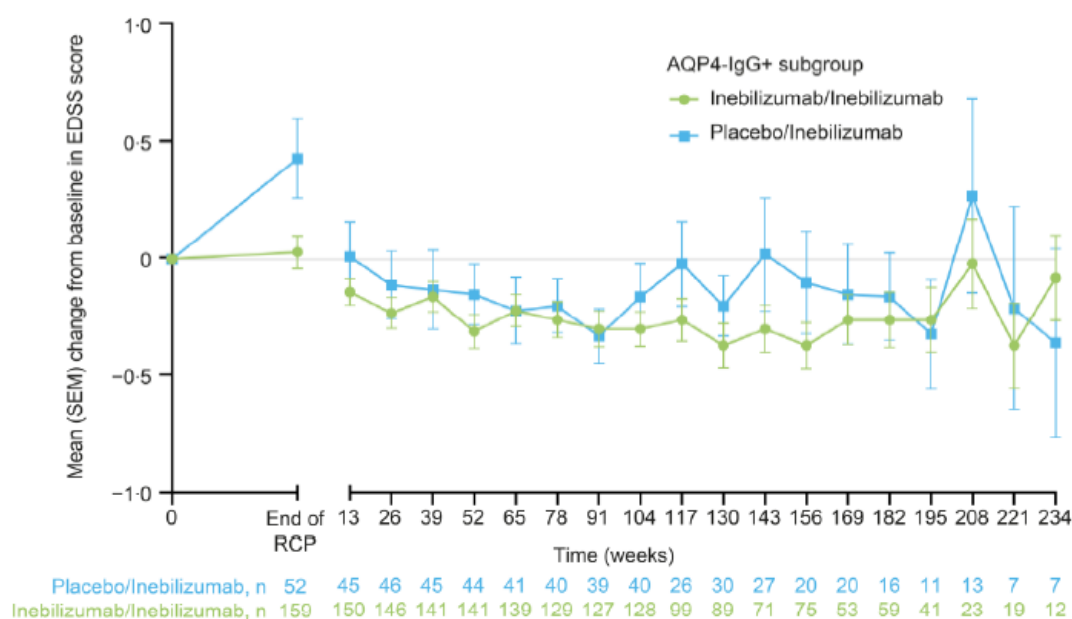
Punkt końcowy	Faza RCT, grupa PLC	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	Łącznie (lata 1-4)
Średni roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) (95% CI)	0,956 (0,572; 1,600)	0,185 (0,130; 0,264)	0,066 (0,036; 0,120)	0,070 (0,030; 0,162)	0,022 (0,005; 0,086)	0,097 (0,070; 0,136)



Rysunek 2. Średni roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR), N-Momentum OLE (Cree 2024)

Zmiana sprawności wg skali EDSS – analiza post-hoc

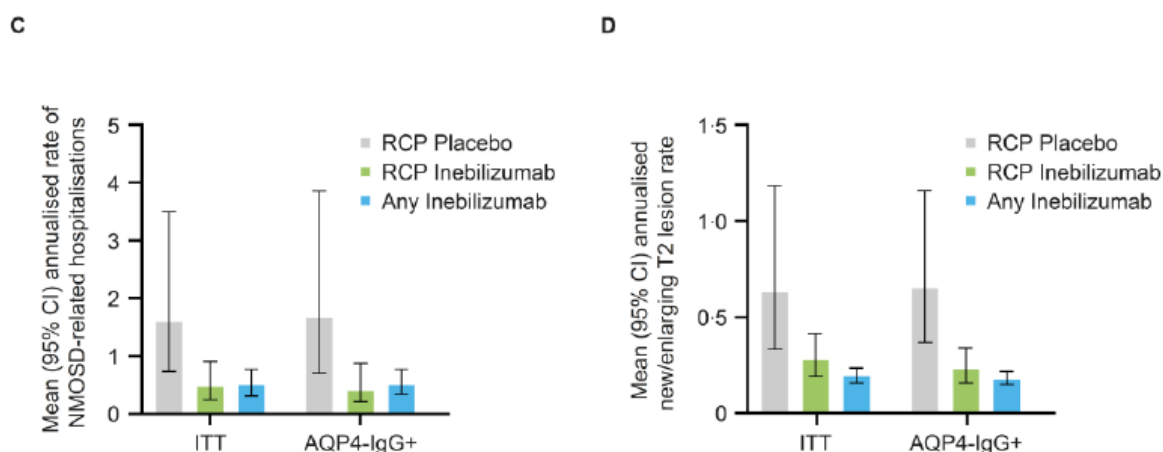
Ocena w zakresie skali niesprawności (EDSS) dla populacji chorych AQP4-IgG+ wskazuje na korzyści z leczenia inebilizumabem utrzymującą się podczas fazy przedłużonej badania, zarówno u pacjentów wcześniej leczonych inebilizumabem (IBZ→IBZ) jak i przyjmujących placebo w fazie randomizowanej (PLC→IBZ), porównując do wyników grupy otrzymującej placebo w fazie randomizowanej. W przedłużonej fazie leczenia inebilizumabem średnie wyniki EDSS utrzymywały się poniżej lub w pobliżu wartości wyjściowych u pacjentów IBZ→IBZ, a u pacjentów PLC→IBZ średnie wyniki EDSS po rozpoczęciu leczenia inebilizumabem zbliżyły się do poziomów wyjściowych. (Rysunek poniżej)



Rysunek 3. Zmiana sprawności oceniana wg skali EDSS, analiza post-hoc N-MOMentum OLE (Cree 2024). Wyższa wartość oznacza gorszy stan pacjenta.

Wskaźnik hospitalizacji i liczba aktywnych ognisk choroby – analiza post-hoc

W porównaniu z grupą placebo z okresu randomizowanego, populacja chorych AQP4-IgG+ stosujących inebilizumab miała mniej hospitalizacji związanych z NMOSD (Rysunek poniżej, wykres C) oraz niższy roczny wskaźniki nowych lub powiększających się aktywnych ognisk choroby (Rysunek poniżej, wykres D).



Rysunek 4. Roczne wskaźniki hospitalizacji (C) i liczby aktywnych ognisk choroby (D) – analiza post-hoc N-MOMentum OLE (Cree 2024)

Bardziej szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.2. oraz w uzupełnieniu do analiz wnioskodawcy w rozdz. 2.4.

RWE – Osborne 2024

W ramach analizy efektywności praktycznej do AKL włączone publikację Osborne 2024 – wieloośrodkowe retrospektywne badanie serii przypadków pacjentów z NMOSD, którzy przeszli z leczenia rytuksymabem na inebilizumab. Łącznie 14 pacjentów spełniło kryteria włączenia do badania: było w wieku 18 lat lub starszych, miało rozpoznanie NMOSD z przejściem z leczenia rytuksymabem na leczenie inebilizumabem (natychmiast lub po przerwie w leczeniu) z co najmniej jedną dawką podanego inebilizumabu. Status przeciwciał AQP4 nie był czynnikiem wykluczającym. Większość włączonych pacjentów była płci żeńskiej (78,6%, n = 11) i rasy czarnej lub afroamerykańskiej (57,1%, n = 8), a dwoje (14,3%) zgłosiło pochodzenie latynoskiego. Średni wiek w momencie wystąpienia pierwszego objawu NMOSD wynosił 37,8 lat (zakres: od 18 do 62 lat; szczegóły dotyczące czterech pacjentów pozostają nieznane).

Przejście z leczenia rytuksymabem na inebilizumab miało miejsce w ciągu: 3 mies. u 21,4% (n = 3), między 4 a 6 mies. u 50,0% (n = 7), a powyżej 6 mies. u 28,6% (n = 4) pacjentów po ostatnim wlewie rytuksymabu. W przypadku dawek nasycających IBZ, czterech pacjentów (28,6%) otrzymało jedną dawkę, podczas gdy 10 pacjentów (71,4%) otrzymało dwie dawki. Średni czas trwania leczenia inebilizumabem wynosił około 19,3 mies., z medianą wynoszącą 19 mies. i indywidualnym czasem trwania leczenia wynoszącym od 9 do 35 miesięcy.

Autorzy publikacji podają, że żaden z pacjentów nie doświadczył ataków podczas leczenia inebilizumabem i ponadto nie zgłoszono żadnych modyfikacji trwającego leczenia po rozpoczęciu jego stosowania. W zakresie oceny niepełnosprawności, trzech pacjentów (21,4%) poddano ocenie za pomocą skali EDSS i wszyscy trzej udokumentowali poprawę o 0,5 punktu. Ocenę przy użyciu skal T25-FW i formularza SF-36 przeprowadzono u dwóch pacjentów (14,3%) z różnymi wynikami. Jeden z pacjentów wykazał wyraźną poprawę w ocenie T25-FW, podczas gdy dwóch innych wykazało minimalne lub nieokreślone zmiany w skali SF-36. Ponadto większość kohorty (71,4%, n = 10) została oceniona pod kątem czynności życia codziennego i jakości życia (ADL/QOL). Spośród nich sześciu pacjentów (60,0%) wykazało poprawę w tym obszarze.

W zakresie punktów raportowanych przez pacjentów tj. zmiana w objawach NMOSD po przełączeniu leczenia, dane sprawozdano u siedmiorga uczestników (50,0%). Sześciu z siedmiu pacjentów zgłosiło wyraźną poprawę objawową, a jeden pacjent (7,1%) zgłosił nasilenie objawów takich jak ból neuropatyczny, pieczenie, spastyczność i senność, jednak wynik SF-36 wskazywał poprawę po 12 miesiącach. U tego pacjenta zdiagnozowano seronegatywną NMOSD ze złożoną historią medyczną.

Tabela 20. Wyniki badania retrospektywnego Osborne 2024

Punkt końcowy	Opis	L. pacjentów, n (%)
Czas stosowania inebilizumabu	<6 mies.	0
	6 – 12 mies.	1 (7,1)
	13 – 24 mies.	11 (78,6)
	>24 mies.	2 (14,3)
Wystąpienie rzutu choroby w trakcie trwania leczenia (raportowane u 14 pacj.)	Tak	0 (0,0)
	Nie	14 (100)
Wystąpienie poprawy w zakresie niesprawności/jakości życia chorego	w skali EDSS (raportowane u 3 pacj.)	3 (21,4)
	w skali T25-FW (raportowane u 2 pacj.)	1 (7,1)
	w skali SF-36 (raportowane u 2 pacj.)	0 (0)
Wystąpienie minimalnej/niemożliwej do oceny zmiany w zakresie niesprawności/ jakości życia chorego	w skali T25-FW (raportowane u 2 pacj.)	1 (7,1)
	w skali SF-36 (raportowane u 2 pacj.)	2 (14,3)
Ocena w zakresie czynności życia codziennego/jakości życia (ADL/QoL), (raportowane u 10 pacj.)	Zaobserwowano korzystne zmiany	6 (42,9)
	Nieokreślony kierunek zmian	4 (28,6)
Poprawa w zakresie objawów choroby [^] (raportowane u 7 pacj.)		6 (42,9)
Obszar poprawy	Poprawa w zakresie funkcji ruchowych	4 (28,6)
	Ogólna poprawa komfortu przy jednoczesnym braku nowych objawów choroby	1 (7,1)

Punkt końcowy	Opis	L. pacjentów, n (%)
	Poprawia w zakresie funkcjonowania kończyny górnej	1 (7,1)
Pogorszenie objawów choroby [^] (raportowane u 7 pacj.)		1 (7,1)
Obszar pogorszenia	Wystąpienie bólu neuropatycznego, uczucia pieczenia, spastyczności oraz senności	1 (7,1)
[^] punkt końcowy raportowany przez pacjenta		

Szczegółowy opis badania przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 6.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie IBZ vs STZ

W porównaniu pośrednim na podstawie badań N-MOMentum, SAKura Star wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść inebilizumabu względem satralizumabu w zakresie częstości występowania świądu (OR = 0,01; p = 0,018) i bólu kończyn (OR = 0,04; p = 0,025). Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy między tymi interwencjami. W badaniach nie zaobserwowano zgonów. AEs lub ciężkie AEs ogółem występowały rzadziej u leczonych IBZ, natomiast AEs skutkujące przerwaniem leczenia występowały częściej u leczonych IBZ względem STZ, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie.

Tabela 21. Wyniki oceny bezpieczeństwa dla porównania pośredniego IBZ vs STZ (N-MOMentum, SAKura Star)

Punkt końcowy	IBZ vs PLC OR (95% CI)	STZ vs PLC OR (95% CI)	IBZ vs STZ OR (95% CI)
Zgony	Brak zdarzeń	Brak zdarzeń	Brak zdarzeń
AEs ogółem	1,08 (0,54; 2,16)	3,15 (0,87; 11,44)	0,34 (0,08; 1,48)
Ciężkie AEs, ogółem	0,36 (0,11; 1,25)	1,37 (0,32; 5,92)	0,27 (0,04; 1,79)
AEs prowadzące do przerwania leczenia u chorego, ogółem	3,69 (0,06; 234,31)	0,25 (0,01; 5,16)	14,59 (0,09; 2465,01)
AEs prowadzące do zgonu chorego, ogółem	Brak zdarzeń	Brak zdarzeń	Brak zdarzeń
Infekcje dróg moczowych	1,18 (0,42; 3,36)	0,87 (0,25; 3,07)	1,36 (0,27; 6,95)
Ból stawów	2,76 (0,61; 12,42)	12,11 (0,41; 361,85)	0,23 (0,01; 9,36)
Ból pleców	1,83 (0,39; 8,55)	0,53 (0,10; 2,85)	3,48 (0,35; 34,27)
Ból głowy	1,05 (0,33; 3,39)	0,72 (0,15; 3,54)	1,46 (0,20; 10,54)
Zapalenie nosogardzieli	0,62 (0,22; 1,74)	3,06 (0,34; 27,90)	0,20 (0,02; 2,32)
Biegunka	0,72 (0,19; 2,98)	4,33 (0,13; 146,61)	0,17 (0,01; 7,56)
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,52 (0,12; 2,27)	0,62 (0,17; 2,30)	0,85 (0,12; 6,09)
Depresja	0,24 (0,06; 0,93)	8,01 (0,26; 248,13)	0,03 (0,001; 1,20)
Opryszczka jamy ustnej	0,10 (0,01; 1,004)	2,62 (0,07; 100,51)	0,04 (0,01; 2,88)
Ból kończyn	0,08 (0,01; 0,69)	1,80 (0,33; 9,75)	0,04 (0,01; 0,68) p = 0,025
Świąd	0,60 (0,01; 0,52)	8,01 (0,26; 248,13)	0,01 (0,00; 0,43) p = 0,018
Wymioty	0,08 (0,01; 0,69)	1,13 (0,10; 13,16)	0,07 (0,002; 1,82)
Upadek	2,32 (0,28; 19,30)	2,38 (0,25; 22,66)	0,98 (0,04; 21,50)
Anemia	0,97 (0,19; 4,95)	2,62 (0,07; 100,51)	0,37 (0,01; 20,02)
Hipestezja (niedoczulica)	1,64 (0,19; 14,32)	4,33 (0,13; 146,61)	0,38 (0,01; 23,64)
Nudności	0,97 (0,19; 4,95)	1,80 (0,33; 9,79)	0,54 (0,05; 5,63)
Śródmiąższowe zapalenie pęcherza	6,45 (0,11; 381,34)	2,62 (0,07; 100,51)	2,46 (0,01; 584,40)
Ból oka	1,63 (0,19; 14,32)	2,62 (0,07; 100,51)	0,62 (0,01; 43,35)
Grypa	0,64 (0,11; 3,58)	0,83 (0,13; 5,36)	0,77 (0,06; 9,77)

Punkt końcowy	IBZ vs PLC OR (95% CI)	STZ vs PLC OR (95% CI)	IBZ vs STZ OR (95% CI)
Zapalenie oskrzeli	0,48 (0,08; 2,92)	0,26 (0,02; 3,07)	1,81 (0,09; 38,44)
Nadciśnienie	0,48 (0,08; 2,92)	4,33 (0,13; 146,61)	0,11 (0,00; 5,77)
Objawy grypopodobne	0,48 (0,08; 2,92)	0,25 (0,01; 5,16)	1,88 (0,06; 63,36)
Łysienie	0,16 (0,01; 1,76)	2,62 (0,07; 100,51)	0,06 (0,00; 4,74)
Mialgia	0,16 (0,01; 1,76)	6,12 (0,19; 195,90)	0,03 (0,00; 1,75)
Zaparcia	0,11 (0,01; 1,45)	0,54 (0,07; 4,10)	0,19 (0,01; 5,37)
Wyniki zapisane pogrubioną czcionką wskazują na różnice istotne statystycznie; AEs – zdarzenia niepożądane			

Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 11.2.4. dla badania SAKura Star oraz w rozdz. 11.2.1. dla badania N-MOMentum.

Wyniki obserwacji długoterminowej – badanie jednoramienne N-MOMentum OLE

Nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa w długoterminowej obserwacji dla subpopulacji AQP4-IgG+, niżej przedstawione wyniki dotyczą pełnej populacji badania N-MOMentum OLE w obu fazach trwania. Autorzy publikacji Cree 2024 sugerują, że dla tej podgrupy pacjentów obserwacje dotyczące zdarzeń niepożądanych są podobne do wyników w grupie pacjentów leczonych IBZ podczas fazy randomizowanej lub otwartej badania (grupa nazwana w publikacji „any inebilizumab”, N = 225 pacj.).

W otwartej fazie badania zarejestrowano 3 zgony (1%). Co najmniej jednego TEAE doświadczyło 92% (208) pacjentów, poważne AEs obserwowano u 24% (55) pacj. a ciężkie AEs u 20% (46) pacjentów. U 3% (7) pacjentów zdarzenia niepożądane prowadziły do przerwania leczenia.

Najczęstszymi TEAE (u >10% pacjentów) były: zakażenie układu moczowego (26%), zapalenie nosogardzieli (21%), bóle stawów (17%), zakażenie górnych dróg oddechowych (16%), ból głowy (15%), ból pleców (14%) oraz reakcje związane z infuzją (13%).

Zdarzenia specjalnego zainteresowania wystąpiły u 80% pacjentów, w tym najczęstsze były infekcje (ogółem 168, 75% pacjentów) i reakcje związane z infuzją (13%, 29 pacjentów). Autorzy publikacji Cree 2024 podają, że częstość występowania reakcji w miejscu infuzji była niższa u pacjentów, którzy otrzymywali inebilizumab przez cały okres badania (10/165 [6%]) w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej placebo (7/51 [14%]).

Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa w badaniu N-MOMentum OLE (Cree 2024). Populacja wszystkich pacj. leczonych IBZ, N = 225

Punkt końcowy	n (%)	Średni wskaźnik zdarzeń na pacjento/lata (95% CI)
Zgony	3 (1%)	0,0041 (0,00085; 0,012)
Co najmniej 1 TEAE	208 (92%)	0,28 (0,25; 0,33)
Co najmniej jedno poważne zdarzenie	55 (24%)	0,075 (0,057; 0,098)
Co najmniej jedno ciężkie AEs	46 (20%)	0,063 (0,046; 0,084)
AEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia [^]	7 (3%)	0,0096 (0,0039; 0,020)
Najczęstsze TEAE (>10%)		
Zakażenie układu moczowego	59 (26%)	0,081 (0,061; 0,10)
Zapalenie nosogardzieli	47 (21%)	0,064 (0,047; 0,086)
Ból stawów	39 (17%)	0,053 (0,038; 0,073)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	35 (16%)	0,048 (0,033; 0,067)
Ból głowy	34 (15%)	0,047 (0,032; 0,065)
Ból pleców	31 (14%)	0,042 (0,029; 0,060)
Reakcje związane z infuzją leku	29 (13%)	0,040 (0,027; 0,057)
AEs specjalnego zainteresowania		
Co najmniej 1 AEs specjalnego zainteresowania	179 (80%)	0,25 (0,21; 0,28)
Reakcje związane z infuzją	29 (13%)	0,040 (0,027; 0,057)
Infekcje, ogółem *	168 (75%)	0,23 (0,20; 0,27)
Zakażenie oportunistyczne, ogółem	2 (1%)	0,0027 (0,00033; 0,0099)
Nieprawidłowa czynność wątroby	16 (7%)	0,022 (0,013; 0,036)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, ogółem	9 (4%)	0,012 (0,0056; 0,023)

Punkt końcowy	n (%)	Średni wskaźnik zdarzeń na pacjento/lata (95% CI)
*Liczba infekcji ogółem wyniosła 570, a w kolejnych latach obserwacji począwszy od 1. roku: 252, 136, 98 i 57 (Cree 2024); AEs – zdarzenia niepożądane; ^ w tym u dwojga pacjentów przerwano leczenie w fazie randomizowanej, (z powodu atypowego zapalenia płuc i miastonii), a u pozostałych w fazie otwartej (przyczyny: neutropenia, zespół odstawienny po steroidoterapii, stłuszczenie wątroby, zapalenie płuc, pogorszenie wyników testów czynnościowych wątroby i rak piersi); TEAE – AEs pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events)		

Szczegółowe wyniki, w tym dla subpopulacji pacjentów otrzymujących IBZ podczas fazy randomizowanej przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.2.

RWE – Osborne 2024

W retrospektywnym badaniu Osborne 2024 uwzględniono pacjentów, którzy zmieniali leczenie z rytuksymabu na inebilizumab. W publikacji odnosząc się do bezpieczeństwa terapii inebilizumabem wskazano, że u żadnego z pacjentów nie odnotowano konieczności jednoczesnego podania kortykosteroidów. Nie stwierdzono występowania reakcji związanych z infuzją leku jak również przypadków infekcji w trakcie trwania leczenia. Jednakże, należy mieć na uwadze, że monitorowane podczas leczenia zdarzenia obejmujące reakcje na wlew, zakażenia oportunistyczne, hipogammaglobulinemię i koagulopatie były sprawozdawane jedynie u czterech pacjentów, u dziesięciu (71%) pozostałych nie były oceniane lub nie były dostępne w trakcie badania, co stanowi duże ograniczenie dla tej analizy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych odnaleziono publikację: *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.* Wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych zweryfikował ww. publikację pod kątem zgodności ze zdefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia i odrzucił publikację przedstawiając odpowiednie powody wykluczenia, m.in. niezgodność interwencji ze względu na stosowanie inebilizumabu w terapii skojarzonej.

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

Informacje z ChPL Uplizna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów leczonych inebilizumabem zarówno podczas RCT, jak i podczas OLE obejmowały zakażenie dróg moczowych (26,2%), zapalenie nosogardzieli (20,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,6%), ból stawów (17,3%) oraz ból pleców (13,8%).

Ciężkie działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów leczonych inebilizumabem zarówno podczas RCP, jak i OLP obejmowały zakażenia (11,1%) (w tym zakażenia dróg moczowych – 4,0% i zapalenie płuc – 1,8%) oraz NMOSD (1,8%).

Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Uplizna (wybrane)

Reakcje związane z infuzją i reakcje nadwrażliwości

Inebilizumab może wywoływać reakcje związane z infuzją oraz reakcje nadwrażliwości, które mogą obejmować ból głowy, nudności, senność, duszność, gorączkę, ból mięśni, wysypkę lub inne objawy. Reakcje związane z infuzją występowały najczęściej w trakcie pierwszej infuzji, ale były także obserwowane podczas kolejnych infuzji. W badaniach klinicznych inebilizumabu występowały ciężkie reakcje związane z infuzją, chociaż rzadko.

Zakażenia

Inebilizumab powoduje zmniejszenie liczby limfocytów oraz obniżenie stężenia Ig we krwi obwodowej, zgodnie z mechanizmem działania powodującym deplecję limfocytów B. Zgłaszano także przypadki zmniejszenia liczby neutrofilii. W związku z tym inebilizumab może zwiększać podatność na zakażenia.

Przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem należy uzyskać wyniki ostatniego badania (tj. wykonanego w ciągu ostatnich 6 miesięcy) morfologii krwi z rozmazem oraz oznaczania stężenia immunoglobulin. Zaleca się także okresowe wykonywanie badania morfologii krwi z rozmazem oraz oznaczanie stężenia immunoglobulin w trakcie

leczenia oraz po jego zakończeniu do czasu odtworzenia się (replecji) limfocytów B. Przed każdą infuzją inebilizumabu należy sprawdzić, czy u pacjenta nie występuje klinicznie istotne zakażenie. W razie zakażenia należy odłożyć infuzję inebilizumabu do momentu jego ustąpienia. Pacjentów należy pouczyć o konieczności szybkiego zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu. W razie wystąpienia u pacjenta ciężkiego zakażenia oportunistycznego lub nawracających zakażeń przy stężeniach Ig wskazujących na niedobór odporności należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

Zakażenia najczęściej zgłaszane przez leczonych inebilizumabem pacjentów z NMOSD podczas kontrolowanego badania z randomizacją oraz badania otwartego obejmowały: zakażenie dróg moczowych (26,2%), zapalenie nosogardzieli (20,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,6%), grypę (8,9%) oraz zapalenie oskrzeli (6,7%).

Przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem wszystkich pacjentów należy poddać badaniu przesiewowemu w kierunku HBV, HCV oraz ocenie w kierunku aktywnej gruźlicy oraz badaniu w kierunku utajonej gruźlicy.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

PML to oportunistyczne wirusowe zakażenie mózgu wywołane przez wirusa Johna Cunninghama (JCV), które zazwyczaj występuje u pacjentów z niedoborem odporności i może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. U pacjentów leczonych innymi przeciwciałami powodującymi deplecję limfocytów B obserwowano przypadki zakażenia JCV powodującego PML. W badaniach klinicznych inebilizumabu jeden uczestnik zmarł po wystąpieniu nowych zmian w mózgu, w przypadku których nie można było ustalić jednoznacznego rozpoznania. W diagnostyce różnicowej brano jednak pod uwagę atypowy rzut NMOSD, PML lub ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia.

Lekarze powinni zwracać baczność na objawy kliniczne lub zmiany wykryte w badaniu obrazowym metodą MRI, mogące sugerować PML. Zmiany w badaniu MRI mogą być widoczne, zanim wystąpią kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe. Typowe objawy przypisywane PML są zróżnicowane, narastają w ciągu kilku dni do kilku tygodni i obejmują postępujące osłabienie siły mięśniowej po jednej stronie ciała lub niezdolność kończyn, zaburzenia wzroku oraz zaburzenia myślenia, pamięci i orientacji prowadzące do dezorientacji i zmian osobowości. Po wystąpieniu pierwszego objawu przedmiotowego lub podmiotowego sugerującego PML należy wstrzymać leczenie inebilizumabem do momentu wykluczenia PML. Należy rozważyć przeprowadzenie dalszej oceny obejmującej konsultację z neurologiem, badanie MRI, najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC, jak również powtórzenie badań neurologicznych. W przypadku potwierdzenia PML należy zaprzestać stosowania inebilizumabu.

Późna neutropenia

Zgłaszano przypadki neutropenii o późnym początku. Choć niektóre przypadki miały nasilenie 3. stopnia, większość przypadków było o nasileniu 1. lub 2. stopnia. Przypadki neutropenii o późnym początku zgłaszano po co najmniej 4 tygodniach od podania ostatniej infuzji inebilizumabu. U pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe oraz podmiotowe zakażenia, zaleca się oznaczenie neutrofilii we krwi.

Leczenie pacjentów z ciężkim niedoborem odporności

Nie wolno podawać inebilizumabu pacjentom z ciężkim niedoborem odporności do czasu jego ustąpienia.

Nie badano stosowania inebilizumabu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Stosując go w skojarzeniu z inną terapią immunosupresyjną, należy rozważyć możliwość wzmożenia działania immunosupresyjnego. Nie prowadzono badań u pacjentów ze stwierdzonym wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, w tym z zakażeniem HIV lub po splenektomii.

Wszystkie immunizacje należy przeprowadzić zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień co najmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem stosowania inebilizumabu. Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa immunizacji szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi po leczeniu inebilizumabem i nie zaleca się szczepień żywymi szczepionkami ani żywymi szczepionkami atenuowanymi w trakcie leczenia oraz do czasu odtworzenia się (replecji) limfocytów B. Czas replecji limfocytów B po podaniu inebilizumabu jest nieznany. Spadek liczby limfocytów B poniżej granicy normy utrzymywał się przez co najmniej 6 mies. po leczeniu u 94% pacjentów.

Komunikaty dot. bezpieczeństwa ze stron URPL, EMA, FDA

W dniu 14.03.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie weryfikująco-aktualizujące na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania inebilizumabu.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo dane o bezpieczeństwie inebilizumabu ze strony <https://www.vigiaccess.org/> zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków. Zidentyfikowano 179 zgłoszeń dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Uplizna, a do najczęstszych należały: zaburzenia układu nerwowego (19%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (18%). Szczegółowe dane przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 7.4.

4.3. Komentarz Agencji

Analiza wnioskodawcy miała na celu porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia inebilizumabem (badanie N-MOmentum) względem satralizumabu (SAkura Star) w populacji NMOSD AQP4-IgG seropozytywnej. Ze względu na heterogeniczność włączonych badań dokonano analizy pośredniej terapii oraz dla dwóch punktów końcowych dotyczących skuteczności (czas do wystąpienia rzutu choroby – TTFR i odsetek chorych z pogorszeniem sprawności), w tym dla jednego punktu końcowego (TTFR) zaprezentowano również wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem (MAIC) w celu zminimalizowania wpływu heterogeniczności klinicznej na wyniki. W porównaniu pośrednim bez dostosowania obu interwencji nie wykazano istnienia istotnych statystycznie różnic. W zakresie bezpieczeństwa jedynymi istotnymi statystycznie różnicami między ocenianymi interwencjami był rzadziej występujący świąd i ból kończyn w przypadku stosowania inebilizumabu, w badaniach nie odnotowano zgonów, a częstość występowania zdarzeń ogółem nie różniła się istotnie. Przedstawione analiza obarczona jest ograniczeniami, m.in. liczebnością populacji w badaniach ze względu na rzadki charakter choroby, w tym należy mieć na względzie, że nie wszyscy pacjenci włączeni do badań byli AQP4-IgG+, jednak część wyników przedstawiono dla tej konkretnej subpopulacji. Również okres obserwacji w badaniach różnił się znacząco, w fazie randomizowanej badania dla inebilizumabu było to ok 6 mies., w porównaniu do 18 mies. dla satralizumabu. Autorzy publikacji do badania N-MOmentum wskazują na możliwą niereprezentatywność populacji z badania do ogólnej populacji NMOSD.

W badaniu N-MOmentum wykazano istotną przewagę inebilizumabu nad placebo (wyniki zaprezentowano w AKL wnioskodawcy w rozdz. 11.1. i 11.2., jednak placebo nie jest wybranym komparatorem, a badanie to obarczone jest ww. ograniczeniami. Podobnie w badaniu SAkura Star satralizumab miał przewagę na placebo (rozdz. 11.2. AKL wnioskodawcy), jednak jak wskazano w ocenie EMA istniała możliwość wystąpienia nieprawidłowości w randomizacji i tym samym wpływu na wiarygodność wyników w tym badaniu.

Przedstawiono również wyniki jednoramiennej fazy otwartej, przedłużonej badania N-MOmentum, oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w długiej obserwacji. W fazie przedłużonej N-MOmentum OLE autorzy Cree 2024 zaraportowali stopniowy spadek średniego rocznego wskaźnika rzutów choroby, na koniec badania skorygowany średni ARR u chorych AQP4-IgG+ stosujących inebilizumab wynosił 0,097 (95% CI: 0,070–0,14), a prawdopodobieństwo pozostania wolnym od rzutu choroby wyniosło 85% po roku leczenia i 77% w 4 roku leczenia w tej subpopulacji. Autorzy publikacji sugerują również, że dla subpopulacji pacjentów AQP4-IgG+ obserwacje dotyczące zdarzeń niepożądanych są podobne do wyników w grupie wszystkich pacjentów leczonych IBZ (zarówno w fazie otwartej jak i randomizowanej), jednak nie przedstawiono wyników dla tej podgrupy.

W retrospektywnej analizie serii przypadków z publikacji Osborne 2024 zaprezentowanej w ramach oceny efektywności praktycznej inebilizumabu autorzy badania raportowali u wszystkich chorych brak wystąpienia rzutów choroby w średnim okresie trwania leczenia wynoszącym 19,3 mies. Badanie posiada duże braki w raportowanych danych dla pozostałych punktów, stąd też jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Wnioskodawca przedstawił wyniki przeglądu systematycznego finansowanego przez *Alexion* oraz *AstraZeneca Rare Disease* Wingerchuk 2022 z metaanaliza sieciową wykonaną metodą Bayesowską. Analiza miała na celu przedstawienie porównania wszystkich dostępnych w Stanach Zjednoczonych produktów leczniczych (w tym m.in. uwzględniono inebilizumab i satralizumab) stosowanych u dorosłych chorych NMOSD z obecnością przeciwciał anty-AQP4. Publikacja Wingerchuk 2022 obejmowała tylko jeden punkt końcowy – czas do wystąpienia rzutu choroby. W ramach przeglądu do analizy sieciowej włączono badania uwzględnione również w AKL wnioskodawcy, tj. N-MOmentum i SAkura Star. Oszacowany w ramach NMA hazard względny dla czasu do wystąpienia rzutu choroby dla porównania IBZ vs STZ (w monoterapii) wyniósł 0,87 (95% CI: 0,29; 2,53). Nie wykazano istotnej różnicy między leczeniem inebilizumabem i satralizumabem. Wyniki ww. metaanalizy można uznać za zbieżne z wynikami AKL wnioskodawcy. Należy mieć na uwadze, że wiarygodność analizy Wingerchuk 2022 za pomocą skali AMSTAR-2 oceniono na krytycznie niską. Opis i wyniki opracowania wtórnego przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 2.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena opłacalności produktu leczniczego Uplizna (inebilizumab) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD).

Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii inebilizumabem (INB) przyjęto satralizumab (STZ) refundowany w ramach programu lekowego (dalej również PL) B.138 Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0).

Komentarz Agencji – należy zaznaczyć, że aktualnie kryterium kwalifikacji do leczenia satralizumabem w PL jest wynik EDSS 0-6,5 włącznie, natomiast dla wnioskowanej technologii jako kryterium wskazano wynik EDSS 0-8,0 włącznie. Równocześnie należy podkreślić, iż wskazanie rejestracyjne dla satralizumabu nie ogranicza stosowania leku do konkretnej wartości EDSS a program lekowy pozwala na stosowanie leku do osiągnięcia wyniku EDSS 8,5 lub więcej (co jest tożsame z lekiem wnioskowanym).

W związku z powyższym dla populacji z wyjściowym EDSS >6,5-8,0 satralizumab nie stanowi komparatora refundowanego w kontekście populacji włączanej, natomiast technologia może być nadal stosowana we wskazanej populacji, która rozpoczęła terapię z niższym wyjściowym wynikiem w skali EDSS.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

Horyzont czasowy

Uwzględniono dożywny horyzont czasowy analizy (do wieku maksymalnie 100 lat, model pozwala na maksymalnie 75-letni horyzont analizy).

Przedstawiono dodatkowe scenariusze analizy w horyzoncie 10- oraz 20-letnim.

Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model europejski stworzony *de novo* dla analizowanej technologii, który zbudowano w środowisku Microsoft Excel z użyciem narzędzi VBA (ang. *Visual Basic for Applications*) i zaadaptowano do warunków polskich.

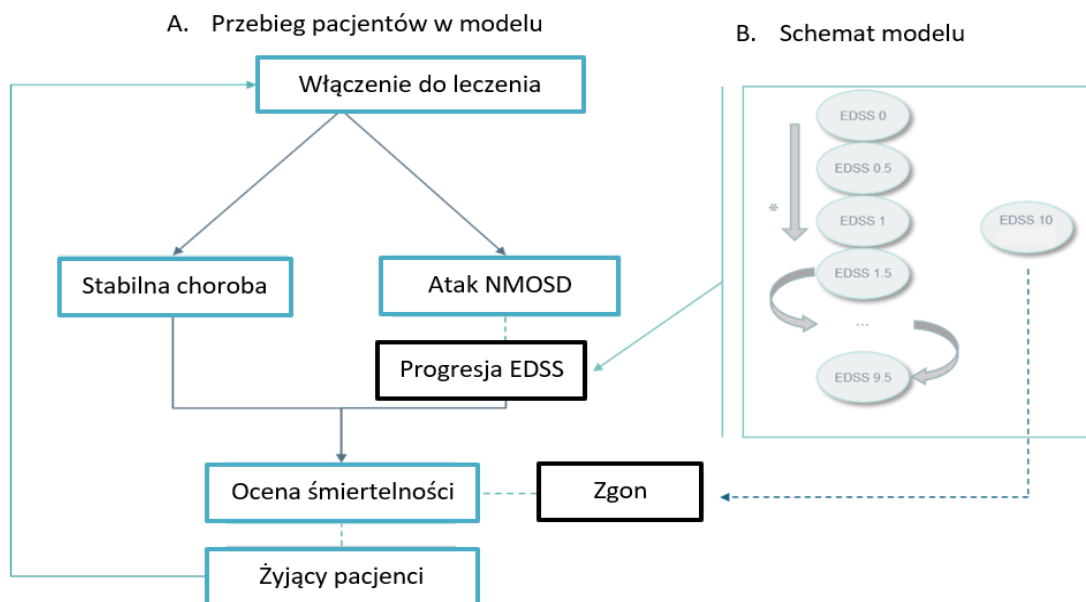
Do szacowania efektów zdrowotnych i kosztów w analizie kosztów użyteczności wykorzystano kohortowy model Markowa, w którym efekty zdrowotne i koszty szacowane są na podstawie:

- Czasu do wystąpienia pierwszego, potwierdzonego rzutu choroby (TTAA, ang. *time to adjudicated attack*);
- Macierzy prawdopodobieństw przejścia do innego stanu (wynikającego z wystąpienia ataku) zdefiniowanego na podstawie Rozszerzonej Skali Niewydolności Ruchowej (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale*);
- Czasu do zamiany terapii (w przypadku spełnienia kryteriów zmiany, wyłącznie koszt kolejnej terapii);
- Czasu do całkowitego przerwania terapii (chorzy kontynuują stosowanie placebo);
- Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych;

- Czasu do wystąpienia zgonu (stan pochłaniający).

Przebieg modelu rozpoczyna się od włączenia do leczenia kohorty o predefiniowanym stanie zdrowia wyrażonym w skali EDSS. Następnie u chorych szacowane jest ryzyko wystąpienia ataku, chorzy bez ataku kontynuują terapię, natomiast chorzy z występującym atakiem w danym cyklu mają naliczony spadek użyteczności stanu zdrowia powiązany z atakiem i mogą zmienić stan zdrowia wyrażony w skali EDSS (w analizie podstawowej założono wyłącznie progresję choroby, model umożliwia także przejście do niższych stanów EDSS). W przypadku wystąpienia stanu EDSS 10 następuje zgon pacjenta.

Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 5. Schemat modelu Markowa wnioskodawcy (AE wnioskodawcy)

Efekt kliniczny, rozumiany jako QALY, szacowany jest głównie z uwzględnieniem:

- Czasu przeżycia bez ataku
- Czasu do przerwania terapii (powrót do ryzyka z ramienia placebo);
- przyjętej parametryzacji użyteczności stanów zdrowia – dla stanów EDSS i napadu.

Cykl w modelu jeden miesiąc.

Uwzględniono korektę połowy cyklu.

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdziale 1.2. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące struktury modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

W analizie podstawowej charakterystykę początkową pacjentów, w szczególności wiek, odsetek kobiet, początkowy rozkład EDSS określono na podstawie badania *N-MOMentum*.

Tabela 23. Charakterystyka populacji docelowej w modelu (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Dane początkowe									
Wiek [w latach]										
Odsetek kobiet										
Rozkład kohorty względem stanu EDSS										

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badań: *N-MOmentum* (IBZ vs PLC) oraz *SAkura Moon*, w tym: *SAkura Sky* i *SAkura Star* (STZ vs PLC).

Czas do wystąpienia pierwszego ataku NMOSD

Głównym parametrem określającym przebieg chorego w modelu jest czas do wystąpienia pierwszego, potwierdzonego ataku NMOSD (TTAA, ang. *time to adjudicated attack*).

Ryzyko określono na podstawie ekstrapolacji danych z badania *N-MOmentum* (mediana obserwacji ok. 3,2 lata) z zastosowaniem standardowych krzywych parametrycznych – na podstawie oceny wizualnej i kryteriów informacyjnych: Akaike (AIC) i bayesowskiego (BIC) w analizie podstawowej zastosowano ekstrapolację krzywą uogólnioną gamma.

Hazard względny – dla porównania z satralizumabem – określono na podstawie porównania pośredniego z dopasowaniem charakterystyki populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*) z uwzględnieniem badań *N-MOmentum* i *SAkura Star*.



Rysunek 6. Czas do pierwszego ataku NMOSD (AE wnioskodawcy)

Macierz przejść między stanami EDSS

W przypadku wystąpienia ataku NMOSD w modelu wnioskodawcy może dojść do zmiany EDSS. Macierze przejść określono na podstawie analizy post-hoc z badania *N-MOmentum* dla populacji ITT.

Do analizy zmiany liczby punktów w skali EDSS w wariancie podstawowym uwzględniono różnice w wyniku przed atakiem a najbliższym raportowanym stanem po ataku, tj. u pacjentów, którzy nie byli zapisani na wizytę kontrolną, ale mieli wizytę w okresie późniejszym po ataku.

W analizie wnioskodawcy założono brak możliwości poprawy stanu zdrowia po wystąpieniu ataku, tj. wynik EDSS nie może być niższy niż wyjściowy. Założono także, że przyrost EDSS jest taki sam dla wszystkich pacjentów niezależnie od wartości początkowej (np. wyjściowego 1,0 lub 6,0).

Tabela 24. Zmiana punktacji w skali EDSS w związku z atakiem NMOSD w wariancie podstawowym (AE wnioskodawcy)

Zmiana EDSS (pkt)	0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5
Udział kohorty										

Pełną macierz przejść przedstawiono w modelu elektronicznym wnioskodawcy.

Prawdopodobieństwo przerwania terapii

Ryzyko dyskontynuacji terapii oszacowano z uwzględnieniem częstości występowania zdarzenia w badaniach *N-MOmentum* i *SAkura Star*, które następnie przeliczono na roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami roczny współczynnik przerwania leczenia dla:

- INB – 5,32% (95%CI: 1,85; 8,79);
- STZ – 5,28% (95%CI: 0,98; 9,58).

Zamiana leczenia

W analizie przewidziano możliwość zamiany leczenia na inny lek w programie (INB -> STZ lub STZ -> INB) w przypadku:

- Wystąpienia zdarzenia niepożądanego lub przeciwwskazań do stosowania leku;
- Wystąpienia jednego rzutu po minimum 6 mies. od rozpoczęcia leczenia;
- W przypadku gdy w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść dla pacjenta.

W modelu uwzględniono warunek drugi, tj. konieczność wystąpienia rzutu – oszacowano, że ryzyko rzutu połączonego ze wzrostem EDSS o co najmniej 1,0 pkt (definicja rzutu aktualnego programu lekowego B.138.FM) występuje u % chorych z rzutem. W analizie wrażliwości testowano wariant z koniecznością wystąpienia ciężkiego rzutu ($\Delta EDSS \geq 2,0 \text{ pkt}$) – zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy % chorych z rzutem.

W przypadku wystąpienia zdarzenia zamiany leczenia u pacjenta zaimplementowano wyłącznie koszt terapii drugiej linii, tj. nie uwzględniono ewentualnego efektu zdrowotnego stosowania leku w drugiej linii. Koszt naliczono przyjmując metodę *lump-sum*, tj. naliczając dla określonej części kohorty z góry pełny koszt ponoszony w horyzoncie 3,08 lat (wartości są dyskontowane zgodnie z cyklem bieżącym).

Zdarzenia niepożądane

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie badań *N-MOmentum* oraz *SAkura Moon* (*SAkura Sky* i *SAkura Star*).

W analizie uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane, których częstość występowania wynosiła $\geq 10\%$ chorych w przynajmniej jednym ramieniu z badań dla ocenianych technologii.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami prawdopodobieństwo wystąpienia AEs w cyklu wyniosło:

Zestawienia dot. parametrów częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli 6 str. 27 AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące danych o skuteczności i bezpieczeństwie terapii przedstawiono w rozdziale 5.3.1. oraz 5.3.2. niniejszej AWA.

Śmiertelność

W modelu śmiertelność określono na podstawie następujących parametrów i założeń:

- śmiertelność w populacji generalnej (GUS 2024);
- śmiertelność spowodowana NMOSD (przejście do stanu EDSS 10)

Śmiertelność w populacji generalnej, uwzględniająca wiek i płeć, stanowi minimalne ryzyko zgonu pacjentów w modelu – określoną na podstawie tablic trwania życia GUS na rok 2023 (GUS 2024).

Śmiertelność spowodowana NMOSD (przejście do stanu EDSS 10) jest określona zgodnie z macierzą przejść między EDSS.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. śmiertelności przedstawiono w rozdziałach 5.3.1. oraz 5.3.2. niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CUA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt interwencji;
- koszt komparatorów;

- koszt kolejnych linii leczenia;
- koszt podania;
- koszt diagnostyki i monitorowania;
- koszt zdarzeń niepożądanych;
- koszt leczenia choroby stabilnej;
- koszt leczenia ataku NMOSD
- koszt opieki paliatywnej.

Dawkowanie INB i STZ określono na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych – odpowiednio Uplizna i Enspryng.

Szczegółowe informacje i oszacowania przedstawiono w rozdziale 1.4 AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dla poszczególnych grup kosztowych.

Koszt interwencji i komparatorów

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano ceny produktu Uplizna (inebilizumab) pozyskane od podmiotu odpowiedzialnego wraz z instrumentami podziału ryzyka (RSS).

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji RSS w postaci:

Koszt komparatorów refundowanych w programie lekowym B.138.FM określono na podstawie danych o refundacji produktów leczniczych przedstawionych w sprawozdaniach z działalności NFZ za rok 2024 oraz raportów refundacyjnych z okresu styczeń-grudzień 2023 r. oraz styczeń-marzec.2024 r.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o cenach i rocznym koszcie leków uwzględnionych w oszacowaniach wnioskodawcy.

Tabela 25. Zestawienie kosztu wnioskowanych produktów leczniczych i komparatorów [w zł] (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Lek	RSS	Wyszczególnienie kosztu	CZN	UCZ	CH*,**	CHB*	Koszt stosowania	
Uplizna (inebilizumab)	Bez RSS	Opak. 100 mg x 3 fiołki						
		Rok 1						
		Kolejne lata						
	Z RSS	Opak. 100 mg x 3 fiołki					-	
		Rok 1						
		Kolejne lata						
Enspryng (satralizumab)	efektywna***	Opak 120 mg,1 amp-strz.	20 065,51`	21 670,76`	21 269,44`	22 971,00`	-	
		Rok 1						344 565,00
		Kolejne lata						298 623,00
` Oszacowanie Agencji								
* Stwierdzono niezgodność oszacowania cen względem zapisów ustawy o refundacji dot. ceny hurtowej oraz ceny hurtowej brutto. Szerszy komentarz oraz aktualizacja oszacowań została przedstawiona w kolejnych podrozdziałach AWA.								
** Cena oszacowana przez Agencję na podstawie modelu wnioskodawcy – przedstawiono poglądowo, ponieważ została oszacowana błędnie, CH powinna wynosić zł/opak.								
*** efektywna cena określona przez wnioskodawcę na podstawie publiczne dostępnych danych.								
Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – CZN + VAT (8%), CH – cena hurtowa (CZN + marże 6%,minimalnie =0,50 zł, maksymalna =2 000 zł), CHB – cena hurtowa brutto (CH+VAT 8%),								

Dawkowanie leków:

- Dawkowanie INB wynosi 300 mg podane w dniu 0., 15. i co kolejne 6 miesięcy;
- Dawkowanie STZ wynosi 120 mg podane w dniu 0., 15. I co kolejne 28 dni.

Koszt kolejnej linii leczenia

Koszt zamiany (kolejnej linii) określono na podstawie kosztu jednostkowego produktów leczniczych oraz czasu terapii określonego w badaniu N-MOMentum, tj. 37 mies. W tabeli przedstawiono koszt naliczany z góry u kohorty, w której następuje zamiana leczenia.

Tabela 26. Koszt zamiany leczenia (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Liczba dawek	Koszt całkowity (zł)
satralizumab -> inebilizumab	8	(bez RSS)
		(z RSS)
inebilizumab -> satralizumab	42	

Koszt podania

Koszt podania leków z programu lekowego B.138.FM i wnioskowanego określono na podstawie Zarządzenia 76/2024/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Przyjęto, że podanie leków będzie następowało na podstawie świadczenia 5.08.07.0000004 (108,16 pkt). Dodatkowo określono wycenę produktu kontraktowego 03.0000.381.02 w wartości 1,64 zł/pkt. – nie przedstawiono jednocześnie podstawy dla naliczania powyższej korekty.

Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszt monitorowania określono na podstawie istniejących ryczałtów „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) – 1 rok terapii (kod: 5.08.08.0000188) Diagnostyka w programie leczenia pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) – 2 i kolejny rok terapii (kod: 5.08.08.0000189) pochodzący z Zarządzenia 76/2024/DGL Prezesa NFZ. Zastosowano dodatkowo korektę ceny wartości jednostek rozliczeniowych (1,64 zł/pkt).

Dodatkowo stwierdzono różnice między zakresem diagnostyki i monitorowania w PL między INB i STZ – założono dodatkowo konieczność oznaczenia liczby limfocytów B i stężenia immunoglobulin w surowicy krwi, co wiąże się z uwzględnieniem wyceny świadczenia 3-typu (W13; 5.30.00.0000013).

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami określono koszt monitorowania w sposób następujący:

- satralizumab:
 - rok 1: 3 823,99 zł/rok;
 - rok 2 i kolejne: 1 532,58 zł/rok.
- inebilizumab:
 - rok 1: 3 618,61 zł/rok;
 - rok 2 i kolejne: 1 721,66 zł/rok.

Koszt zdarzeń niepożądanych

W oszacowaniach uwzględniono koszt wystąpienia zdarzeń niepożądanych określony na podstawie:

- Wyceny jednorodnych grup pacjentów (JGP) na podstawie Zarządzenia nr 68/2024/DSOZ Prezesa NFZ;
- Wyceny świadczeń specjalistycznych na podstawie Zarządzenia 2/2024/DSOZ Prezesa NFZ;
- Wyceny punktu kontraktowego w wysokości:
 - 1,63 zł/pkt w przypadku świadczeń ambulatoryjnych;
 - 1,64 zł/pkt w przypadku świadczeń szpitalnych.
- Częstości występowania zdarzeń – w przypadku zdarzeń ciężkich przyjęto koszt leczenia szpitalnego, w pozostałych przypadkach – koszt leczenia ambulatoryjnego.

Na podstawie przyjętych założeń oszacowano koszt:

- dla inebilizumabu – [] zł;
- dla satralizumabu – [] zł;
- dla BSC (po przerwaniu terapii) – [] zł.

Szczegółowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 1.4.6. AE wnioskodawcy.

Koszt leczenia choroby stabilnej i ataku NMOSD

Koszt leczenia określono na podstawie zużycia zasobów u chorych z badania N-MOmentum, które zagregowano dla trzech grup EDSS: [0-3,5), [3,5-6) i [6-10). W modelu uwzględniono koszt hospitalizacji na oddziale ogólnym/intensywnej terapii/ szpitalnym oddziale ratunkowym, transport karetką, konsultacje u lekarza pierwszego kontaktu, inne wizyty ambulatoryjne, wizyty domowe lekarza/ pielęgniarki.

Koszt pobytu na oddziale ogólnym określono na podstawie JGP A36 *Choroby demielinizacyjne* z Zarządzenia 68/2024/DSOZ Prezesa NFZ.

Średni koszt opieki na oddziale OAiT określono na podstawie katalogu świadczeń do sumowania z Zarządzenia 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ oraz informacji z portalu Statystyki NFZ w zakresie liczby dorosłych pacjentów, którzy mieli rozliczone poszczególne świadczenia w latach 2016-2017.

Koszt pobytu na szpitalnym oddziale ratunkowym z dodatkową diagnostyką określono na podstawie Zarządzenia 67/2024/DSM Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć – w koszcie nie uwzględniono wyceny produktu kontraktowego.

Koszt wizyt ambulatoryjnych określono na podstawie Zarządzenia 57/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna z uwzględnieniem świadczenia specjalistycznego typu 1. (wartość punktowa = 44).

Koszt długoterminowej opieki pielęgniarstwa określono na podstawie Zarządzenia 55/2022/DGL, wycenę punktową świadczenia określono na podstawie umów zawartych przez NFZ z 10 świadczeniodawcami w małopolskim oddziale NFZ na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ¹.

Świadczeń transportu medycznego i lekarza POZ nie uwzględniono ze względu na sposób rozliczania świadczeń (stawka ryczałtowa/kapitacyjna).

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziałach 1.4.7. i 1.4.8. AE wnioskodawcy.

Koszt opieki paliatywnej

W modelu uwzględniono koszt opieki paliatywnej – przyjęto, że koszt naliczany jest w cyklu, w którym następuje zgon chorego.

Koszt określono na podstawie Rekomendacji 27/2015 Prezesa AOTMIT w sprawie zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej we wskazaniu stwardnienie rozsiane poprzez włączenie rozpoznania stwardnienie rozsiane (kod ICD-10: G35) do wykazu nieuleczalnych, postępujących, ograniczających życie chorób nowotworowych i nienowotworowych, w których są udzielane świadczenia gwarantowane z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej” jako świadczeń gwarantowanych w zakresie opieki paliatywnej i hospicyjnej, które zaktualizowano na rok 2024 z uwzględnieniem wskaźnika skumulowanej inflacji. Wykorzystanie poszczególnych form opieki paliatywnej oraz składowe kosztów przedstawiono w rozdziale 1.4.9 AE wnioskodawcy. Na podstawie przyjętych założeń oszacowano średni koszt opieki końca życia o wartości 8 580,08 zł.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzony przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health state utility*) przedstawiono w aneksie 2.2. AE wnioskodawcy (str. 66-69).

Wartości stanów zdrowia

Dane dotyczące HSU użyte w analizie podstawowej pochodzą z badania *N-MOMentum*, które pozyskano kwestionariuszem *Short Form – 36 Health Survey version 2* (SF-36v2), a następnie przeliczono z wykorzystaniem funkcji mapujących z opracowań Rowen 2009² (analiza podstawowa) lub Brazier 1998 (analiza wrażliwości) a także przeglądu literatury (zdarzenia niepożądane).

Danych nie korygowano do warunków polskich.

Wartości określono dla przedziałów EDSS [0-1), [1-2), [2-3), [3-4), [4-5), [5-6), [6-7) oraz [7-10). Wartości dla populacji [9-10), ze względu na brak chorych APQ4-seropozytywnych w grupie z takim stanem, przeliczono dodatkowo o względnym spadku wartości użyteczności obserwowany między grupą [6-7) a [7-10), tj o 8,41%.

W przypadku wystąpienia rzutu NMOSD stosuje się dodatkowy spadek użyteczności w danym cyklu.

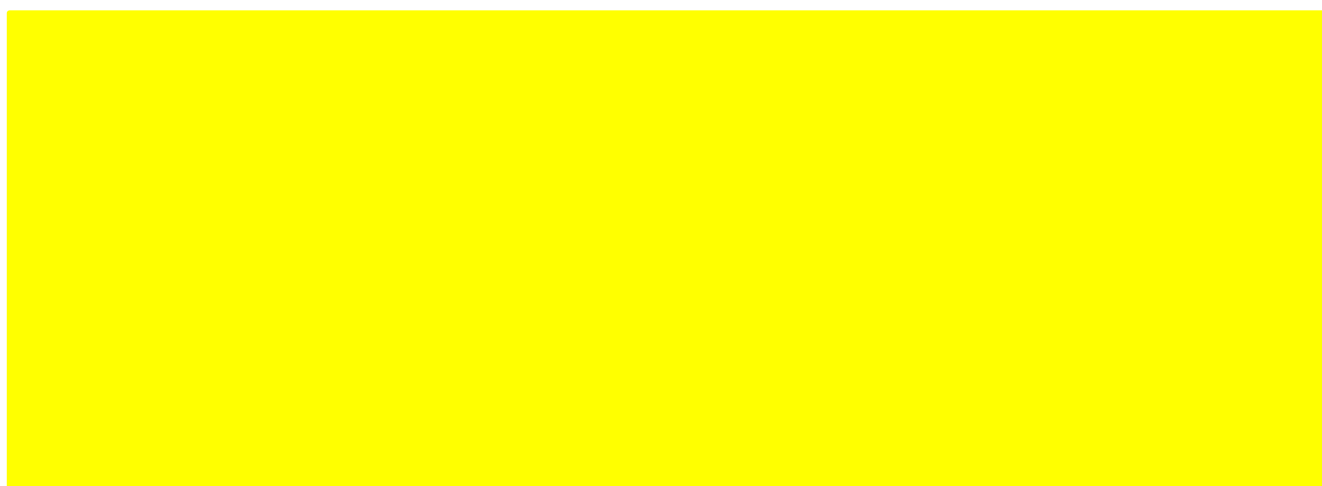
Wartości przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli oraz na wykresie poniżej.

Tabela 27. Zmiana punktacji w skali EDSS w związku z atakiem NMOSD w wariancie podstawowym (AE wnioskodawcy)

EDSS (pkt)	[0-1)	[1-2)	[2-3)	[3-4)	[4-5)	[5-6)	[6-7)	[7-8)	[8-9)	[9-10)
Użyteczność stanu zdrowia										
Spadek związany z atakiem NMOSD										

¹ <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Branch=01> [dostęp: 07.04.2025 r.]

² W dokumencie AE nie wskazano odpowiednich odwołań do funkcji mapujących, należy jednak nadmienić, iż algorytm opracowała m. in. profesor Donna Rowen <https://www.sheffield.ac.uk/smph/donna-rowen> [dostęp: 24.03.2025 r.], nie jest to więc algorytm Rowena.



Rysunek 7. Dynamika HSU w analizie podstawowej wnioskodawcy (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Dekrementy użyteczności stanów zdrowia

Dane dot. HSU w przypadku zdarzeń niepożądanych cytowano za oryginalnymi autorami modelu. Wartości użyteczności przeliczono względem wartości danego parametru, czasu trwania określonego zdarzenia (przyjęto jako założenie) oraz częstości określonej w badaniach klinicznych wyrażonej w pacjentolatach.

Tabela 28. Dekrementy użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu wnioskodawcy (AE i model wnioskodawcy)

Zdarzenie niepożądane	Dekrement użyteczności	Źródło
Ból stawów	0,200	Luger 2009
Ból głowy	0,410	Kristoffersen 2019
Reakcje związane z iniekcją/ infuzją	0,009	Boye 2011
Zapalenie nosogardzieli	0,032	Shirowa 2021
Infekcja układu oddechowego	0,083	Shirowa 2021
Zakażenie dróg moczowych	0,010	Birmingham 2012
Nudności/ wymioty*	0,040	Nafees 2008
Dekrement związany z AE w cyklu: - IBZ - STZ - PLC		

* oryginalnie w dokumentacji wskazano na biegunkę (por. str. 28), jednak w modelu zastosowano dekrementy związane z mdłościami i wymiotami.

Ograniczenia związane z przyjętymi założeniami i wartościami przedstawiono w rozdziałach 5.3.1. i 5.3.2. niniejszej AWA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono zdyskontowane wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 29. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania – (AE wnioskodawcy)

Miara	Intwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
LY	14,32	14,06	0,26
QALY	8,06	7,69	0,37
Ataki NMOSD	4,20	4,40	-0,20

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętego komparatora w dożywotnym horyzoncie modelowania.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz różnice w koszcie dla ocenianej technologii i komparatora w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ w wariancie z RSS oraz bez RSS (wartości w nawiasie) w dożywotnim horyzoncie analizy.

Tabela 30. Zestawienie kosztów – perspektywa NFZ [w zł] (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Grupa kosztów	Interwencja	Komparator	Wartość Inkrementalna
Koszt leków – pierwsza linia (bez RSS)			
W tym inebilizumab (bez RSS)			
Koszt leków – druga linia (bez RSS)			
W tym inebilizumab (bez RSS)			
Podania leków i monitorowania			
Koszt leczenia choroby stabilnej i ataku NMOSD - szpital			
Koszt leczenia choroby stabilnej i ataku NMOSD - pozostałe			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszt opieki paliatywnej			
Koszty całkowite			

Tabela 31. Zestawienie inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR [zł/QALYg]) (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Współczynnik	Wariant ceny	Perspektywa NFZ
ICER	bez RSS	6 167 057
	z RSS	
ICUR	bez RSS	4 284 034
	z RSS	

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z niższymi kosztami leczenia względem porównywanego komparatora, w szczególności różnice wynikają z niższego kosztu technologii wnioskowanej oraz niższym kosztem leczenia działań niepożądanych w porównaniu z przyjętym komparatorem.

Dodatkowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA. Wyniki omówiono również w rozdziale 5.4. AWA

Zestawienie kosztów w populacji z wyjściowym EDSS >6,5-8,0

W ramach uzupełnienia o wymagania minimalne przedstawiono także zestawienie kosztów w horyzoncie rocznym dla populacji niekwalifikującej się aktualnie do programu lekowego.

W oszacowaniach uwzględniono leczenie azatiopryną (w dawce 200 mg/ dzień) w skojarzeniu z terapią niskodawkową glikokortykoidami (w dawce 7,5 mg prednizolonu/ dzień) oraz esomeprazol (w dawce 20 mg/ dzień) (AZA+GKS).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań wnioskodawcy.

Tabela 32. Zestawienie kosztów terapii w populacji z wyjściowym EDSS >6,5-8 (dane wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Inebilizumab	AZA+GKS
Koszt leków – z RSS (bez RSS)		
Koszt podania leków		
Koszt monitorowania terapii		
Koszt całkowity – z RSS (bez RSS)		
* przyjęto, że koszt podania/ wydania leków będzie realizowany w ramach wizyty monitorującej skuteczność terapii.		

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętym komparatorem (komparatorami) w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 (kalkulacja względem technologii o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztu ich uzyskania) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych w wariacie bez i z RSS.

Tabela 33. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii (oszacowanie Agencji na podstawie materiałów wnioskodawcy)

Wariant	Progowa CZN zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [zł]	
	Opakowanie 100 mg x 3 fiolki	
Bez RSS		
Z RSS		

Oszacowane progowe ceny zbytu są

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Założenia

W analizie scenariuszowej przedstawiono 21 alternatywnych wariantów oszacowań – opis przedstawiono w rozdziale 1.5.1. AE wnioskodawcy (tab. 39, str. 44-46).

Deterministyczna analiza jednokierunkowa (OWSA, ang. *one-way sensitivity analysis*) nie została przeprowadzona.

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono 1000 symulacji zgodnie z parametrami rozkładu przedstawionymi w rozdziale 1.5.2. AE wnioskodawcy (str. 46-47).

Pełne wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 1.7.3 i 1.7.4. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dot. przyjętych rozkładów przedstawiono w rozdziale 5.3.1. i 5.3.2. niniejszej AWA.

Analiza scenariuszowa

Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę najwyższą zmienność wyników ICUR stwierdzono w przypadku przyjęcia alternatywnych scenariuszy:

Poniżej przedstawiono wykres tornado

³ <https://yhec.co.uk/glossary/net-monetary-benefit/> [dostęp: 08.04.2025 r.]



Rysunek 8. Wykres tornado wyników analizy scenariuszy z zastosowaniem parametru *net monetary benefit* (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Czerwoną linią oznaczono wartość graniczną, tj. określającą zmianę wnioskowania dot. efektywności kosztowej terapii.



Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 1.7.3. AE wnioskodawcy.

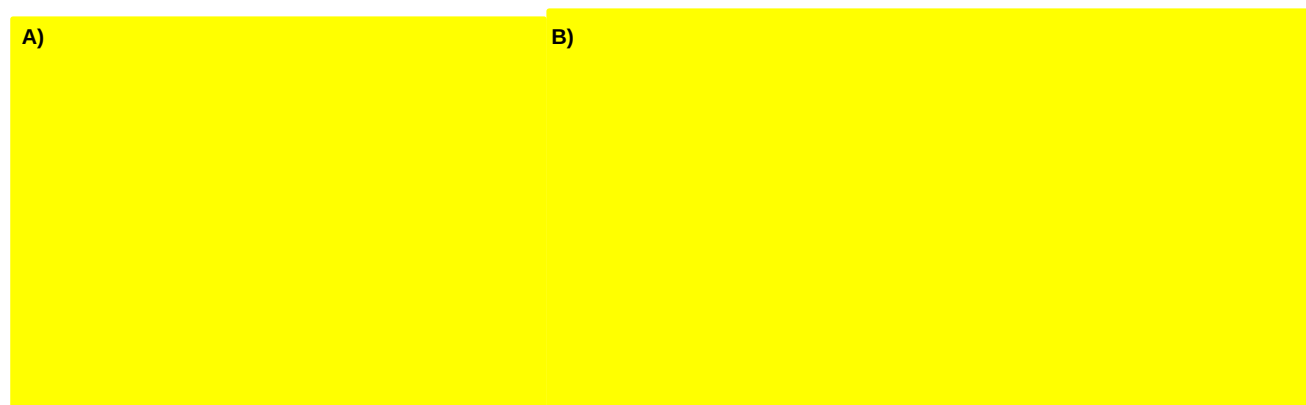
Deterministyczna analiza wrażliwości

Nie przeprowadzono.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższych wykresach przedstawiono rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności dla wariantu z RSS z perspektywy NFZ oraz krzywe akceptowalności kosztów (CEAC, *cost-effectiveness acceptability curve*)

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej są zgodne z wariantem analizy podstawowej – rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności wskazuje na



Rysunek 9. Wykresy A) rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności i B) krzywe opłacalności kosztów (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Zgodnie z oszacowaniem prawdopodobieństwo efektywności kosztowej, przy obowiązującym progu opłacalności, wynosi ok. .

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. 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	W przypadku populacji z EDSS 6,5-8,0 w ramach uzupełnienia o wymagania minimalne przedstawiono zestawienie kosztów stosowania terapii INB vs BSC
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	?	-Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy NFZ pomimo możliwego współfinansowania leków immunosupresyjnych stosowanych w skojarzeniu z satralizumabem lub w ramach BSC. Należy przyjąć, iż brak uwzględnienia kosztu w ramieniu komparatora ma charakter założenia konserwatywnego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont analizy
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	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszową oraz probabilistyczną Nie przeprowadzono deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA).

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 1.8. AE wnioskodawcy):

- Podstawowym zdarzeniem w modelu jest ryzyko wystąpienia ataku NMOSD, które oszacowano na podstawie wyników badania N-MOMentum (punkt końcowy time to onset of an NMOSD attack). Podczas każdego cyklu szacowane jest ryzyko rzutu NMOSD oraz ryzyko zgonu. W przypadku ataku skutkującego pogorszeniem stanu klinicznego pacjenci przechodzą do wyższych stanów EDSS.

Dane źródłowe dla punktu końcowego typu time-to-event obejmują zdarzenia będące pierwszymi atakami NMOSD. **Ograniczeniem modelu jest zatem brak uwzględniania ryzyka kolejnych rzutów choroby.**

Komentarz Agencji – jest to najistotniejsze ograniczenie analizy wnioskodawcy. Należy podkreślić, iż wystąpienie rzutu, rozumianego jako wzrost w skali EDSS ≥ 1 umożliwia zmianę leczenia (w pierwotnym

zapisie programu lekowego – uzgodniona treść programu nie przewiduje takiej opcji), jednakże kryterium wyłączenia z programu lekowego jest wystąpienie drugiego rzutu ciężkiego, tj. Δ EDSS ≥ 2 w przypadku chorych z wyjściowym EDSS $\leq 6,5$ lub osiągnięcie wyniku EDSS 8,5 lub powyżej w populacji z wyjściowym EDD 7,0-8,0, tj. chorzy z nieciężkim rzutem (równocześnie będącym rzutem zgodnie z definicją przyjętą w badaniu N-MOMentum) będą kontynuować leczenie w programie lekowym, co nie zostało właściwie uchwycone w modelu wnioskodawcy. Kierunek wpływu na wnioskowanie jest niepewny, prawdopodobnie zarówno inkrementalny efekt kliniczny jak i koszt kontynuacji terapii będzie wyższy, jednakże należy podejrzewać zmniejszenie tempa wzrostu efektu klinicznego przy stałym koszcie kontynuacji co powoduje wzrost inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.

Należy również uzupełnić, iż przyjęta metodyka faworyzuje technologie zmniejszające ryzyko wystąpienia napadu (pierwszego potwierdzonego) a nie wykorzystuje pełnej informacji uwzględniającej przeżycie całkowite i indywidualną dynamikę przechodzenia między stanami EDSS, która mogą być zróżnicowana w zależności od wyjściowego EDSS/ czasu od rozpoznania choroby (o czym również poniżej).

- *Projektowany program lekowy dopuszcza możliwość zamiany stosowanej terapii na inny lek (w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania leku lub wystąpienia 1 rzutu po minimum 6 miesiącach leczenia lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść dla pacjenta).*
- *Ponieważ nie zidentyfikowano dowodów naukowych raportujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii sekwencyjnej (brak jest danych klinicznych opisujących stosowanie satralizumabu po wcześniejszej terapii inebilizumabem oraz inebilizumabu po wcześniejszej terapii satralizumabem), wprowadzenie do modelu ekonomicznego danych o skuteczności terapii sekwencyjnej wiązałoby się z przyjęciem wielu założeń, które aktualnie nie znajdują potwierdzenia w dowodach klinicznych. W takiej sytuacji znacznie zmniejszyłaby się wiarygodność wyników analizy. W związku z powyższym w modelu zaimplementowano wyłącznie koszty terapii sekwencyjnej (tj. koszty podawania inebilizumabu i satralizumabu jako drugiej linii leczenia), bez oszacowania efektów zdrowotnych związanych z takim leczeniem.*

Nie zidentyfikowano również publikacji raportujących koszt i długość leczenia terapii inebilizumabem po ataku choroby, który nastąpił w czasie wcześniejszej terapii satralizumabem oraz dla analogicznej sytuacji w sekwencji leczenia inebilizumab -> satralizumab. W związku z powyższym założono, że czas leczenia po zamianie leków będzie taki sam jak otrzymywanej początkowo terapii. Analogiczny czas przyjęto dla satralizumabu (nie zidentyfikowano danych o czasie terapii lub liczbie otrzymanych dawek leku w dostępnych publikacjach). Jest to kolejne ograniczenie analizy.

Dopuszczając możliwość zamiany terapii zgodnie z projektowanym programem lekowym dla inebilizumabu (sekwencja inebilizumab->satralizumab) założono również, że jednocześnie zmianie ulegną zapisy obecnego programu dla satralizumabu, dopuszczając sekwencyjność leczenia w odwrotnej kolejności (satralizumab -> inebilizumab).

W wariacie analzy wrażliwości, w którym przyjęto brak możliwości zamiany terapii różnica kosztów całkowitych ulega zmianie w kierunku korzystnym dla komparatora, jednak wnioskowanie z wyników analzy pozostaje bez zmian.

Komentarz Agencji – powyższe założenia są kolejnym krytycznym ograniczeniem modelu wnioskodawcy. Przyjęcie kosztu technologii, który jest istotnie różny względem komparatora w kolejnej linii, bez uwzględnienia efektu klinicznego, powoduje istotne zaburzenia w interpretacji wyniku ekonomicznej efektywności wnioskowanej technologii, w szczególności, że jak wskazuje wnioskodawca: *brak możliwości zamiany terapii różnica kosztów całkowitych ulega zmianie w kierunku korzystnym dla komparatora*. Wskazana informacja o braku zmiany wnioskowania utrzymuje się w przypadku cen jak zaproponowane przez wnioskodawcę, jednakże minimalna modyfikacja kosztów substancji czynnych powoduje istotne wahania wyników co przedstawiono w oszacowaniach własnych Agencji (rozdział 5.3.4.).

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Struktura modelu może nie odpowiadać realnemu przebiegowi choroby. W szczególności:
 - Model zbudowano określając stany zdrowia wyrażone w skali EDSS, które mogą niepełnie prezentować stan pacjentów z NMOSD, a które powiązane są z użytecznością stanów zdrowia, w tym aktywność fizyczną, możliwość samoopieki, obecność bólu, kurczów, życia społecznego, gdzie główną

determinantą niepełnosprawności wynikającej z napadu NMOSD są objawy związane z narządem wzroku.

- o Uwzględniona w modelu śmiertelność chorych z NMOSD związana jest, poza śmiertelnością ogólną, wyłącznie z osiągnięciem EDSS=10, jednakże należy mieć na uwadze prawdopodobieństwo wyższego ryzyka zgonu w populacji z bardziej zaawansowanym stopniem niepełnosprawności w skali EDSS czy też wiekiem pojawienia się choroby, co wskazano m.in. w publikacji dot. duńskiego rejestru pacjentów z NMOSD, tj. HR=2,22 (95%CI: 1,34-3,68), gdzie wiek w momencie pojawienia się choroby był niezależnym predyktorem ryzyka zgonu (HR=1,042, 95%CI: 1,006-1,079) (Papp 2024). W podobnym problemie zdrowotnym, tj. stwardnieniu rozsianym, również stosuje się korektę ryzyka zgonu w zależności od zaawansowania choroby w skali EDSS – patrz np. AWA OT.4231.30.2022 dla leku Ponvory⁴ (cytowana publikacja Pokrowski 1997).
- o Przyjęto założenie o przerywaniu leczenia zgodnie z monitorowaniem skuteczności, tj. co 6 mies. dla INB i 1 mies. dla STZ, co nie jest założeniem konserwatywnym, ponieważ w danym okresie, mimo możliwości rzutu między okresem monitorowania, kontynuowane jest naliczanie ryzyka wystąpienia rzutu NMOSD i wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z bieżącym przypisaniem do interwencji. Rozwiązaniem problemu mogłoby być np. przyjęcie liniowej zmiany liczby chorych pozostających na leczeniu INB, które uwzględniałoby „płynne” (zgodnie z modelem cyklicznym) przerywanie terapii.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 1.8. AE wnioskodawcy):

- *Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem satralizumabem oraz przerywania terapii produktem Enspryng oszacowano w oparciu o połączone dane z badań SAKura Sky i SAKura Star. Uwzględnienie wyników badania SAKura Sky, w którym satralizumab mógł być stosowany w równocześnie z lekami immunosupresyjnym, umożliwiło przeprowadzenie kalkulacji w oparciu o większą próbę pacjentów, co z kolei zwiększyło wiarygodność obliczeń.*

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- Ceny produktu leczniczego Uplizna (tabela 12. AE wnioskodawcy) zostały oszacowane niezgodnie z ustawą o refundacji (art. 7. ust. 1 pkt 2, tj. marża hurtowa wynosi 6% ceny zbytu netto, nie niższa niż 0,50 zł i nie wyższa niż 2 000,00 zł w przypadku leków dostępnych w programie lekowym i katalogu chemioterapii).

Powyższe wpływa zarówno na oszacowania cen progowych bez instrumentu dzielenia ryzyka jak i z RSS. W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie obliczeń Agencji z uwzględnieniem poprawnej metody oszacowania ceny hurtowej brutto (stanowiącej koszt stosowania leku).

- W przypadku braku informacji dot. odchylenia/ błędu standardowego w analizie probabilistycznej przyjęto 10% wartości średniej.
- W modelu nie uwzględniono kosztów premedykacji dla satralizumabu, co jest założeniem konserwatywnym (zwiększającym koszt leczenia komparatorem).
- Przyjęto, że podanie leku będzie następować w ramach porady ambulatoryjnej. W ramach uzupełnienia analiz farmakoekonomicznych przedstawiono oszacowania, w których przyjęto podanie leku w warunkach szpitalnych co wiązało się ze zmianą ICUR w wariancie z RSS o [REDACTED]).

- Przyjęty koszt satralizumabu w przypadku zamiany leczenia jest nieadekwatny do czasu stosowania w pierwszej linii leczenia. W przypadku pierwszej linii leczenia przyjęto, że hazard względny wystąpienia zdarzenia INB vs STZ wynosi 0,4845, co wskazywałoby na dwukrotnie krótszy okres stosowania leku – w analizie wnioskodawca przyjął, iż oba leki po zamianie stosowane są przez ten sam czas co w istotny sposób zawyża koszt stosowania ramienia komparatora.

Dodatkowo w kosztach po zamianie leczenia nie uwzględniono kosztów podania leku.

- Użyteczności stanów zdrowia:
 - o Użyteczności w badaniu gromadzono z zastosowaniem kwestionariusza SF-36v2, które następnie zmapowano z zastosowaniem algorytmu(ów). Ze względu na brak danych źródłowych nie jest możliwa weryfikacja poprawności przeprowadzonego mapowania. Należy również podkreślić wysoki błąd standardowy oszacowany dla funkcji zastosowanej w analizie podstawowej.

⁴ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7751-54-2022-zlc> [dostęp: 31.03.2025 r.]

- Dane dotyczące parametrów HSU dla zdarzeń niepożądanych zostały pozyskane z zastosowaniem wielu różnych metod pomiaru i nie mogą, bez dostosowania, być wykorzystane na rzecz analizy. W szczególności:
 - Ból stawów – metoda pośrednia - skala EQ-5D (nie podano wersji, prawdopodobnie -3L), nie wskazano wprost metody taryfikacji, cytowane źródło wskazuje na taryfę brytyjską, wartość określona u chorych stosujących etanercept w związku z leczeniem łuszczycy;
 - Ból głowy – metoda pośrednia - skala SF-6D, wynik był oszacowany w populacji norweskiej z zastosowaniem lokalnego kwestionariusza SF-36v2 i algorytmu mapującego powstałego na bazie danych brytyjskich – wartość określono w populacji z przewlekłym (trwającym >15 dni/mies.) bólem głowy w wieku 30-44 lat;
 - Reakcje związane z infuzją – metoda bezpośrednia – loteria (ang. *standard gamble*), przeprowadzone w Szkocji u 151 osób ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 w wieku 30-75 lat. W badaniu zbierano również dane z wykorzystaniem innych kwestionariuszy, w tym EQ-5D, jednakże informacje nie zostały przedstawione w publikacji. Dodatkowo – sama wartość (0,009) również nie występuje w publikacji (jako wartość średnią wskazano -0,011 [tabela 4], którą określono jako związaną ze reakcją w miejscu podania o umiarkowanej ostrości);
 - Zapalenie nosogardzieli/ infekcja układu oddechowego (w publikacji przeziębienie) – metoda pośrednia – EQ-5D-5L w populacji japońskiej w wieku 16-89 lat (10 183 obserwacji) z zastosowaniem taryfy japońskiej;
 - Zakażenie dróg moczowych – informacja z analizy ekonomicznej, w której oceniano metody antykoncepcji. Jak wskazano: *Utilities (quality adjustment) for most morbid health states were elicited from a convenience sample of female members of the research team and advisory panel using the time-tradeoff technique*. W ramach publikacji w panelu eksperckim wskazano 2 kobiety, wśród autorów publikacji nie było kobiet.
 - Nudności/ wymioty – metoda bezpośrednia – loteria (ang. *standard gamble*) w populacji brytyjskiej, wartość w publikacji wynosi -0.04802

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej konwergencji. Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 15-16):

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Przeprowadzono również testowanie poprawności wyników przy celowej zmianie wartości parametrów – zmieniano wartości poszczególnych parametrów modelu i sprawdzono czy w modelu nastąpiły oczekiwane zmiany w oszacowaniu kosztów lub wyników zdrowotnych. W ramach walidacji wewnętrznej przeanalizowano również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, sprawdzając czy modyfikacja parametrów prowadziła do oczekiwanych zmian w wynikach końcowych analizy ekonomicznej.

W ocenie analityków Agencji kalkulator funkcjonuje poprawnie w ocenianym zakresie analizy, tj. generują logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych.

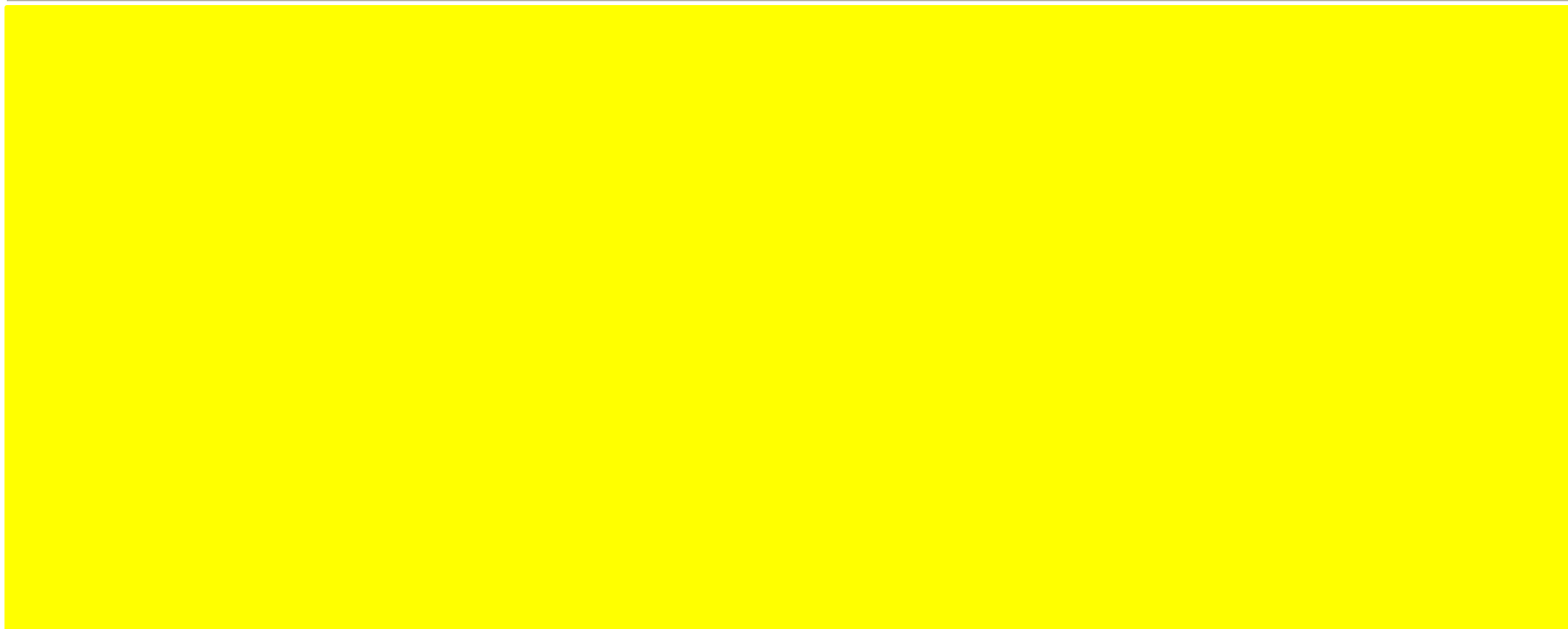
Stwierdzono liczne implementacje funkcji 'JEŻELI.BŁĄD' co ogranicza transparentność modelu wnioskodawcy.

W ramach walidacji analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację wizualną wykresów *Markov trace* w celu oceny wykrycia ewentualnych niestabilności i niespójności modelu. W celu zachowania informatywności wykresów scalono grupy EDSS do pełnej wartości zaokrąglając w dół – np. łącząc grupy 0,0 i 0,5 w jedną. Na wykresach dla INB i STZ przedstawiono czas przebywania w kohorcie leczonej substancją czynną (pełny kolor) i czas SoC (kolor przeźroczystość 75%), natomiast na wykresie dla placebo – tylko czas przebywania w kohorcie „leczonej”.

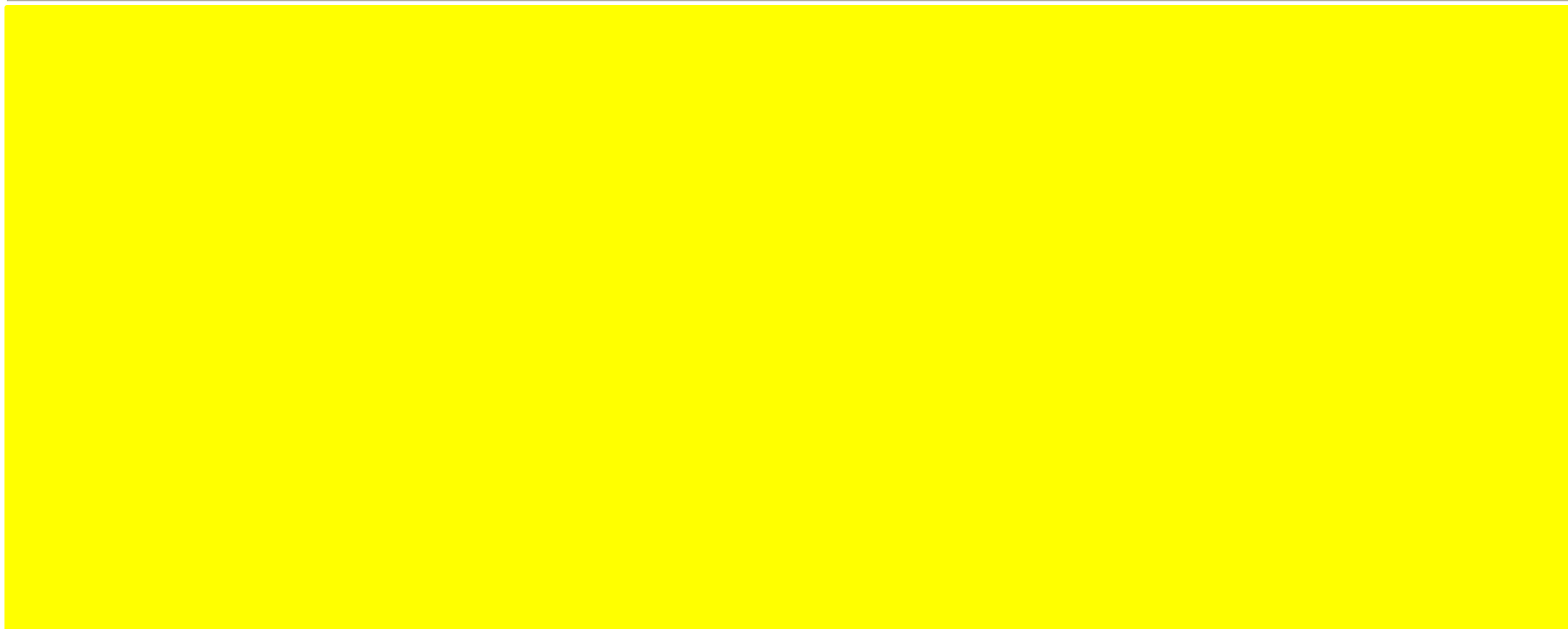
Na podstawie przedstawionych wykresów przebiegu chorego w modelu można wnioskować, iż pacjenci, którzy otrzymywali aktywne leczenie mieli istotnie wyższą szansę na wystąpienie zgonu z przyczyn naturalnych (zgodnie ze śmiertelnością w populacji generalnej), co wskazano na wykresach kolorem czarnym, niż pacjenci bez aktywnej terapii, u których istotnie częściej i szybciej następował zgon z powodu progresji do EDSS=10 (kolor fioletowy).



Rysunek 10. Markov trace - inebilizumab (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 11. Markov trace - satralizumab (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 12. Markov trace - placebo (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Na wykresach zauważalne jest również, iż przerywanie terapii wiązało się z szybszą progresją do stanów wyrażonych wyższą skalą EDSS (obszary z przeźroczystością koloru, które są proporcjonalnie większe w kohortach z wyższym EDSS – por. EDSS 3-3,5 i 7-7,5).

Wątpliwości budzi wysoki odsetek przeżycia po 40 latach (480 cyklach) od wejścia kohorty do modelu, które wynosi ok. 10%, gdzie zgodnie z tablicami średniego dalszego trwania życia kobiet i mężczyzn (GUS 2025) oczekiwana długość życia dla osoby w wieku 43 lat wynosi 444,1 mies. (tj. ok. 36 mies. mniej niż estymacja w modelu wnioskodawcy).

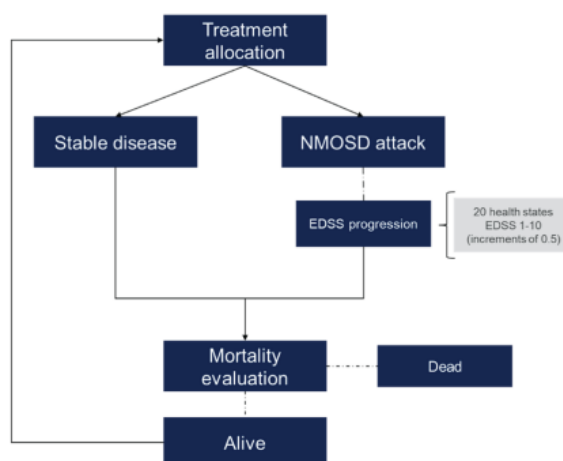
Nie zdiagnozowano innych błędów w funkcjonowaniu modelu mających istotny wpływ na wyniki analizy.

Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (aneks 2.1. do AE wnioskodawcy, str. 63-65) wnioskodawca nie odnalazł publikacji pozwalających na walidację oszacowań. W ramach wyszukiwania Agencji odnaleziono dodatkowo jeden raport dot. oceny wnioskowanej technologii (CADTH 2024) oraz informację o trwającej ocenie w warunkach brytyjskich⁵.

CADTH 2024

W ramach publikacji przedstawiono wyniki oceny ekonomicznej zastosowania inebilizumabu z perspektywy kanadyjskiego systemu opieki zdrowotnej.



Rysunek 13. Schemat modelu przedstawiony w ocenie CADTH (CADTH 2023)

Zastosowano tożsamy model farmakoekonomiczny, z uwzględnieniem dodatkowych komparatorów – ekulizumabu, rytuksymabu stosowanego off-label oraz najlepszej opieki standardowej (BSC, ang. *best supportive care*).

W poniższych tabelach przedstawiono koszt stosowanych leków (zgodnie z listą refundacyjną, która nie uwzględnia ewentualnych umów dzielenia ryzyka) oraz wyniki farmakoekonomiczne wynikające z modelowania z przyjęciem dożywnotnego (60-letniego) horyzontu analizy oraz dyskontowania 1,5% rocznie.

Tabela 35. Zestawienie danych o koszcie i dawkowaniu z raportu CADTH 2024

Wyszczególnienie	Cena produktu	Dawkowanie	Koszt dzienny	Koszt roczny
Inebilizumab	25 623,00 CAD/ fiolka 100 mg	Dawka początkowa: 300 mg w tygodniach 1. i 3. Dawka podtrzymująca: 300 mg raz na 6 miesięcy	Rok 1: 631,80 CAD Rok 2+: 421,20 CAD	Rok 1: 230 607 CAD Rok 2+: 153 738 CAD
Ekulizumab	6 675,30 CAD/ fiolka 300 mg	Dawka początkowa: 900 mg co tydzień przez 4 tygodnie, 1 200 mg w 5. tygodniu Dawka podtrzymująca: 1 200 mg co kolejne 2 tygodnie	Rok 1: 1 973,81 CAD Rok 2: 1 900,70 CAD	Rok 1: 720 932 CAD Rok 2+: 694 231 CAD
Satralizumab	9 450,00 CAD/ amp-strz.120 mg	Dawka początkowa: 120 mg w tygodniu 0., 2. i 4. Dawka podtrzymująca: 120 mg co 4 tygodnie	Rok 1: 362,22 CAD Rok 2+: 336,35 CAD	Rok 1: 132 300 CAD Rok 2+: 122 850 CAD
Rytuksymab	29,70 CAD/ fiolka 100 mg	Dawka początkowa: 1 000 mg w tygodniu 0. i 2. Dawka podtrzymująca:	Rok 1: 24,41 CAD Rok 2+: 16,27 CAD	Rok 1: 8 910 CAD Rok 2+: 5 940 CAD

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11530> [dostęp: 09.04.2025 r.]

		1000 mg raz na 6 miesięcy, po 6 mies. od dawki początkowej		
Azatiopryna*	0,24 CAD/ tabletka 50 mg	Od 3 do 5 mg/kg dziennie	0,96 CAD	351 CAD
Mykofenolan mofetylu*	0,37 CAD/ tabletka 250 mg 0,74 CAD/ tabletka 500 mg	2 000 mg dziennie	2,97 CAD	1 084 CAD
* terapie immunosupresyjne 1 CAD = 2,8588 PLN zgodnie z kursem z 23 lipca 2024 r. (Tabela nr 142/A/NBP/2024), tj. z dnia publikacji raportu CADTH				

Tabela 36. Zestawienie wyników farmakoekonomicznych z raportu CADTH 2024 (opracowanie Agencji na podstawie CADTH 2024)

Wyszczególnienie	Ramię interwencji	Ramię komparatora	Inkrement
Inebilizumab vs. BSC			
Koszt (CAD)	2 386 939	97 961	2 288 978
Efekty zdrowotne (QALY)	11,05	2,54	8,51
ICUR (CAD/QALY)	268 757		
Inebilizumab vs. Satralizumab			
Koszt (CAD)	2 386 939	1 883 732	503 207
Efekty zdrowotne (QALY)	11,05	10,57	0,48
ICUR (CAD/QALY)	1 033 466		
Inebilizumab vs. Ekulizumab			
Koszt (CAD)	2 386 939	6 472 153	-4 085 214
Efekty zdrowotne (QALY)	11,05	8,01	3,04
ICUR (CAD/QALY)	Dominacja (-1 343 820)		
Inebilizumab vs. Rytuksymab			
Koszt (CAD)	2 386 939	250 200	2 136 739
Efekty zdrowotne (QALY)	11,05	7,34	3,71
ICUR (CAD/QALY)	575 049		
1 CAD = 2,8588 PLN zgodnie z kursem z 23 lipca 2024 r. (Tabela nr 142/A/NBP/2024), tj. z dnia publikacji raportu CADTH			

Zgodnie z przedstawionymi wynikami efekt kliniczny wygenerowany dla porównania z satralizumabem jest zbliżony do warunków polskich (w warunkach polskich $\Delta QALY = 0,37$, co wynikać może z różnego dyskontowania efektów zdrowotnych (3,5%/ rok w Polsce vs 1,5%/ rok w Kanadzie). Należy również podkreślić różnice w wielkościach bezwzględnych (w Polsce odpowiednio 8,06 QALY i 7,69 QALY, tj. wartości o ok. 27% niższe względem wartości oszacowanych dla Kanady).

W raporcie CADTH wskazano na liczne ograniczenia modelu wnioskodawcy, w tym:

- Niezgodność kalkulacji wielkości kohorty przebywającej w stanach zdrowia zgodnie z konceptem modelu;
- Ze względu na powyższe - przeszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych w ujęciu bezwzględnym i względnym.

CADTH nie przeprowadził własnej reanalizy wskazując na krytyczne ograniczenia modelu, wymagające gruntownej przebudowy struktury skoroszytu. Stwierdzono także, że nie można określić efektywności kosztowej wnioskowanej technologii zgodnie z zaproponowaną ceną oraz określić ewentualnej obniżki ceny zrównującej współczynnik ICUR z poziomem opłacalności⁶.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przedstawił porównań z wykorzystaniem alternatywnych danych zewnętrznych pozwalających na ocenę stabilności wyników modelu.

W ramach weryfikacji analitycy odnaleźli publikację Papp 2024, w ramach której oceniono śmiertelność w populacji chorych z NMOSD. Ze względu na brak dostępu do pełnej treści dokumentu do czasu zakończenia analiz (wystąpiono o dostęp do autorów), uwzględniono treść dostępnego abstraktu. Treść opisano w rozdziale 5.3.1. Ograniczenie założeń modelu.

⁶ CADTH's analysis of the submitted economic evidence found that the sponsor's assumptions and other methodological issues within the pharmacoeconomic model likely overestimated the incremental effectiveness of inebilizumab. CADTH is unable to comment on the specific price reduction necessary to reach a desired threshold, given the inability of the model to accurately reflect incremental costs or effectiveness against any comparator. (str. 114)

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia uwzględniające poprawne oszacowanie cen produktu leczniczego Uplizna

Zgodnie ze stwierdzonym niewłaściwym oszacowaniem cen – hurtowej i hurtowej brutto – analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania modelu z uwzględnieniem poprawnie określonych kosztów technologii (na podstawie ceny zbytu netto określonej we wniosku refundacyjnym). Kolejne warianty oszacowań Agencji uwzględniają poprawione koszty wnioskowanej technologii.

Koszt technologii

Tabela 37. Zestawienie kosztu wnioskowanych produktów leczniczych i komparatorów [w zł] (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Lek	RSS	Wyszczególnienie kosztu	CZN	UCZ	CH	CHB	Koszt stosowania
Uplizna (inebilizumab)	Bez RSS	Opak. 100 mg x 3 fiołki					
		Koszt za 1 mg					
		Rok 1					
		Kolejne lata					
	Z RSS	Opak. 100 mg x 3 fiołki					-
		Koszt za 1 mg					
		Rok 1					
		Kolejne lata					

Koszt po zamianie leczenia satralizumab → inebilizumab w wariantcie bez RSS wynosi zł.

Analiza podstawowa

W ramach analizy podstawowej różnice obserwowane są w wynikach bez RSS a także w progowej cenie zbytu netto w obu perspektywach.

Tabela 38. Zestawienie kosztów – perspektywa NFZ [w zł] (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Grupa kosztów	Interwencja	Komparator	Wartość Inkrementalna
Koszt leków – pierwsza linia (z RSS)			
W tym inebilizumab (z RSS)			
Koszt leków – druga linia (z RSS)			
W tym inebilizumab (z RSS)			
Podania leków i monitorowania			
Koszt leczenia choroby stabilnej i ataku NMOSD - szpital			
Koszt leczenia choroby stabilnej i ataku NMOSD - pozostałe			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszt opieki paliatywnej			
Koszty całkowite (z RSS)			

Tabela 39. Zestawienie inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER [zł/LYg]) i kosztów-żyteczności (ICUR [zł/QALYg]) (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Współczynnik	Wariant ceny	Perspektywa NFZ
ICER	bez RSS	5 375 082
	z RSS	– bez zmian
ICUR	bez RSS	3 733 877
	z RSS	-bez zmian

Tabela 40. Oszacowanie progowej ceny zbytu (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Wariant	Progowa CZN zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [zł]
	Opakowanie 100 mg x 3 fiołki
Bez RSS	
Z RSS	

Zgodnie z przedstawionymi danymi, po zastosowaniu poprawnej metodyki szacowania CZN z CHB otrzymano wartości wyższe względem pierwotnych oszacowań wnioskodawcy.

Analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono wykres tornado analizy scenariuszy dla wariantu bez RSS. Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami w wariancie bez RSS nie stwierdzono zmiany wnioskowania o efektywności kosztowej wnioskowanej technologii.



Rysunek 14. Wykres tornado wyników analizy scenariuszy z zastosowaniem parametru *net monetary benefit* (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Czerwoną linią oznaczono wartość graniczną, tj. określającą zmianę wnioskowania dot. efektywności kosztowej terapii.

Ze względu na znikomą wartość informacyjną nie przedstawiano dodatkowych oszacowań analizy probabilistycznej bez RSS.

Alternatywny koszt satralizumabu

Na podstawie otrzymanej w toku postępowania decyzji refundacyjnej dla leku Enspryng (satralizumab) [redacted] przeprowadzono dodatkowe oszacowania z uwzględnieniem realnego kosztu komparatora.

[illegible]

Poniżej przedstawiono oszacowania analizy podstawowej z RSS obu produktów wraz z analizą ceny progowej.

Tabela 42. Zestawienie kosztów – perspektywa NFZ, z RSS [w zł] (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

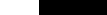
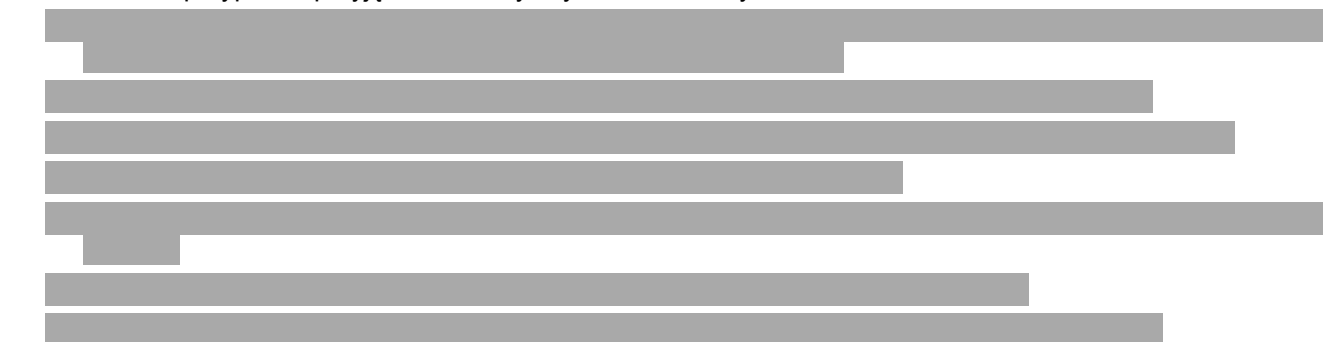
Grupa kosztów	Interwencja	Komparator	Wartość Inkrementalna
Koszt leków – pierwsza linia			
W tym inebilizumab			
Koszt leków – druga linia			
W tym inebilizumab			
Podania leków i monitorowania			
Koszt leczenia choroby stabilnej i ataku NMOSD - szpital			
Koszt leczenia choroby stabilnej i ataku NMOSD - pozostałe			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszt opieki paliatywnej			
Koszty całkowite			

Tabela 43. Zestawienie inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER [zł/LYg]) i kosztów-użyteczności (ICUR [zł/QALYg]) oraz cena progowa z uwzględnieniem RSS (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Współczynnik	Perspektywa NFZ
ICER	
ICUR	
Cena progowa (zł/opak.)	

Wyniki analizy wrażliwości

Zgodnie z wynikami oszacowań na podstawie nowego parametru najwyższą zmienność wyników ICUR stwierdzono w przypadku przyjęcia alternatywnych scenariuszy:



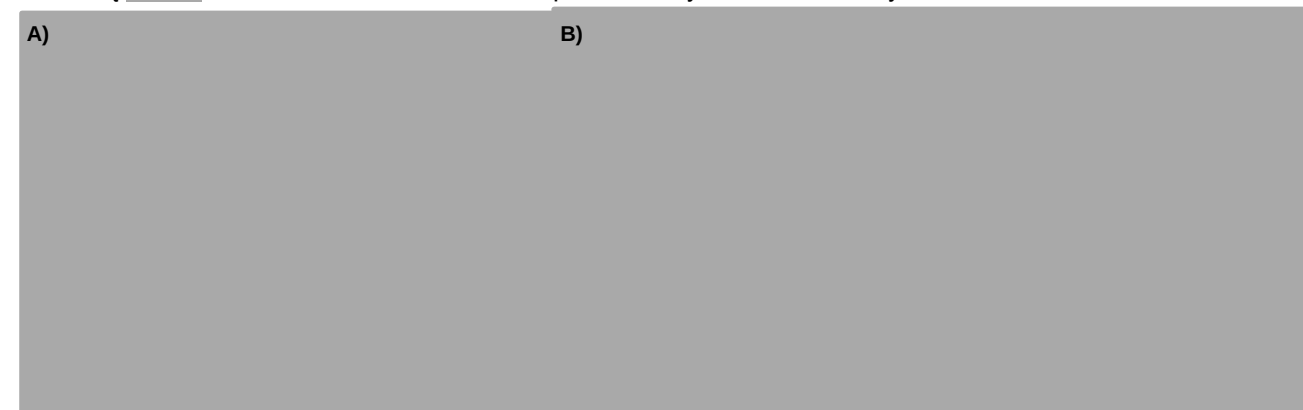
Poniżej przedstawiono wykres tornado z uwzględnieniem parametru *net-monetary benefit*. Na zaprezentowanym wykresie



Rysunek 15. Wykres tornado wyników analizy scenariuszy z zastosowaniem parametru *net monetary benefit* (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Czerwoną linią oznaczono wartość graniczną, tj. określającą zmianę wnioskowania dot. efektywności kosztowej terapii.

Poniżej przedstawiono wykresy opracowane dla analizy probabilistycznej. Zgodnie z oszacowaniem prawdopodobieństwo efektywności kosztowej, przy obowiązującym progu opłacalności, wynosi ok. [redacted], co jest wartością [redacted] niż oszacowana w wariancie podstawowym wnioskodawcy.



Rysunek 16. Wykresy A) rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności i B) krzywe opłacalności kosztów (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Brak zamiany terapii

W ramach obliczeń stwierdzono istotny wpływ parametru zmiany leczenia (jego braku lub ograniczenia wyłącznie do wystąpienia ciężkiego rzutu. Zgodnie z zatwierdzonym brzmieniem programu lekowego zamianę leczenia można przeprowadzić w przypadku wystąpienia kryteriów wyłączenia z leczenia, tj. wystąpienia rzutu ciężkiego (odpowiednik wariantu analizy scenariuszy, gdzie zamiana następowała u [redacted]% chorych). Ze względu na wątpliwości dot. metodyki naliczenia kosztu bez efektu klinicznego dla tego parametru podjęto decyzję o przedstawieniu wariantu analizy bez uwzględnienia możliwości zamiany terapii.

Obliczenia przeprowadzono zgodnie z wariantem wnioskodawcy po korekcie związanej z właściwym oszacowaniem ceny zbytu netto oraz po uwzględnieniu alternatywnej ceny satralizumabu.

Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono oszacowania analizy podstawowej z RSS obu produktów wraz z analizą ceny progowej przy założeniu braku zamiany terapii.

Tabela 44. Zestawienie kosztów – perspektywa NFZ, z RSS [w zł] (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Grupa kosztów	Interwencja	Komparator	Wartość Inkrementalna
Koszt leków – pierwsza linia			
W tym inebilizumab			
Koszt leków – druga linia			
W tym inebilizumab			
Podania leków i monitorowania			
Koszt leczenia choroby stabilnej i ataku NMOSD - szpital			
Koszt leczenia choroby stabilnej i ataku NMOSD - pozostałe			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszt opieki paliatywnej			
Koszty całkowite			

Tabela 45. Zestawienie inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER [zł/LYg]) i kosztów-użyteczności (ICUR [zł/QALYg]) oraz cena progowa z uwzględnieniem RSS (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Współczynnik	Perspektywa NFZ
ICER	
ICUR	
Cena progowa (zł/opak.)	

Przeprowadzono dodatkowe oszacowania ceny progowej w przypadku, gdy nie zachodziłyby okoliczności art. 13. ust. 3 ustawy o refundacji. Zgodnie z tak przeprowadzonymi obliczeniami (tj. zgodnie z obowiązującym progiem opłacalności) progowa cena zbytu netto wynosi:

- dla oszacowania względem ICUR: [] zł/opak.
- dla oszacowania względem ICER: [] zł/opak.

Powyższe wartości są [] niż zaproponowana CZN w ramach wariantu z RSS.

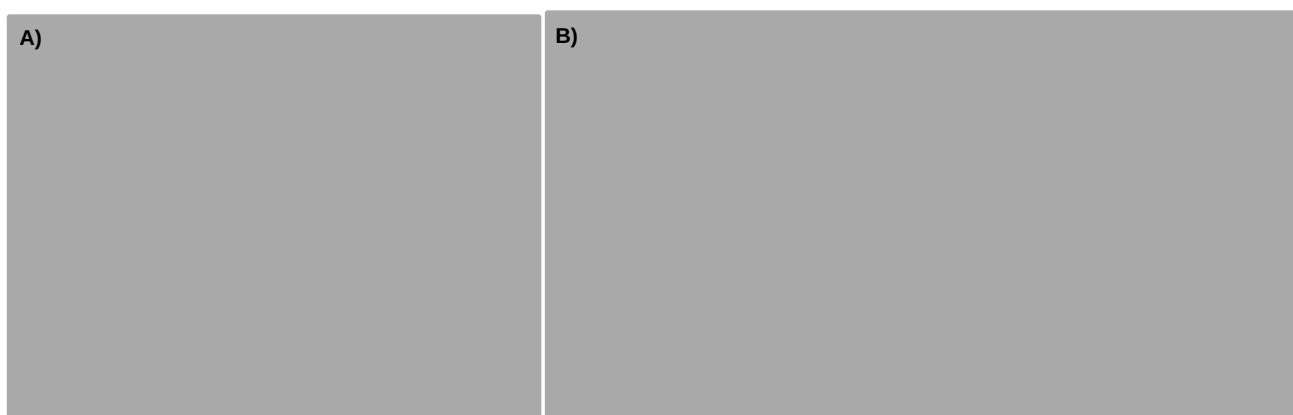
Zgodnie z dodatkowo przeprowadzoną analizą scenariuszy []

Rysunek 17. Wykres tornado wyników analizy scenariuszy z zastosowaniem parametru *net monetary benefit* (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Czerwoną linią oznaczono wartość graniczną, tj. określającą zmianę wnioskowania dot. efektywności kosztowej terapii.

Wyniki analizy probabilistycznej

Zgodnie z wynikami analizy średni wynik ICUR wyniósł []. Równocześnie prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla określonego progu opłacalności wyniosło [] co wskazuje na wysoką niestabilność oszacowań, []



Rysunek 18. Wykresy A) rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności i B) krzywe opłacalności kosztów (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

5.4. Podsumowanie i komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie efektywności kosztowej stosowania w Polsce produktu leczniczego Uplizna, preparatu zawierającego substancję czynną inebilizumab, w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji, w leczeniu pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator przyjęto satralizumab.

W ocenie analityków Agencji w przypadku populacji z wyjściowym EDSS >6,5-8,0 komparator został określony niewłaściwie, tj. we wskazanej populacji komparator stanowić powinna najlepsza opieka standardowa (BSC, ang. *best supportive care*). Wnioskodawca przedstawił w uzupełnieniu o wymagania minimalne zestawienie kosztów terapii BSC we wskazanej populacji, nie jest to jednak formalna analiza kosztów-konsekwencji (zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych).

W ocenie analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca nie przedstawił badania randomizowanego, w którym wskazano na wyższą skuteczność produktu względem technologii będącej komparatorem na dzień złożenia wniosku

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ). Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy wspólnej, oraz społecznej.

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji RSS w postaci:

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- bez RSS – 3 733 877 zł/QALY;

[REDACTED]

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy:

- bez RSS - [REDACTED] zł/ opak.
- z RSS - [REDACTED] zł/ opak.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu (patrz – rozdziały 5.3.1 i 5.3.2.);
- Ograniczeniami dot. metodyki naliczania efektów zdrowotnych, m. in. brak uwzględnienia efektywności klinicznej leczenia po zamianie terapii przy uwzględnieniu wysokiego (trzyletniego) kosztu terapii, nieuwzględnienie śmiertelności podstawowej jako czynnik współzależny do śmiertelności związanej z NMOSD
- Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały zgromadzone z zastosowaniem różnych metod badawczych i nie powinny być uwzględnione w analizie bez odpowiedniego mapowania wartości.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji.

Reanaliza Agencji uwzględniająca alternatywną parametryzację, z uwzględnieniem alternatywnej ceny satralizumabu oraz z pominięciem możliwości zamiany terapii w modelu skutkowało następującą zmianą wyników:

- Współczynnik ICUR = [] zł/ QALY;
- Cena progowa – [] zł/ opak.

Wyniki analiz wrażliwości wykazywały dużą zmienność wartości ICUR, w analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wyniosło od [] (reanaliza Agencji) do ok. []% (analiza wnioskodawcy)

W ramach uzupełnienia o wymagania minimalne przedstawiono dodatkowo wariant analizy, w którym INB podaje się wyłącznie w ramach hospitalizacji – zmiana ICUR o ok. []%, bez wpływu na wnioskowanie z analizy podstawowej wnioskodawcy, po uwzględnieniu w reanalizie Agencji ICUR = [] zł/ QALY, progowa cena zbytu netto = [] zł/ opak.

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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy: oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Uplizna (inebilizumab) w ramach proponowanego programu lekowego.

Perspektywa: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ). Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorców.

Horyzont czasowy analizy: 5 lat (2025 – 2029)

Scenariusze:

- **Istniejący:** brak refundacji produktu leczniczego Uplizna ze środków publicznych.
- **Nowy:** objęcie refundacją produktu leczniczego Uplizna w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”. Założono, że finansowanie wnioskowanej terapii ze środków publicznych spowoduje przejęcie części udziałów satralizumabu stanowiącego aktualną praktykę kliniczną u pacjentów z populacji docelowej. Przyjęto, że wnioskowana terapia wydawana będzie pacjentkom bezpłatnie w ramach ww. programu lekowego. Scenariusz zakłada utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.

Udziały w rynku: inebilizumab będzie przejmował wyłącznie udziały satralizumabu. Udziały leków immunosupresyjnych i braku aktywnego leczenia pozostają bez zmian (szczegóły – tabela poniżej).

Tabela 46. Udziały rynkowe: scenariusz istniejący → scenariusz nowy

Interwencja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Inebilizumab					
Satralizumab					
Leki immunosupresyjne					
Brak aktywnego leczenia					

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Dorośli pacjenci z chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego (PL).

Interwencje:

- inebilizumab
- satralizumab (podawany w monoterapii lub w skojarzeniu), jedyny lek dostępny w PL
- leczenie immunosupresyjne (rytuksymab, azatiopryna, mykofenolan mofetylu), najczęściej będą to chorzy kontynuujący terapię tymi lekami, u których nie wystąpił rzut choroby.
- brak aktywnego leczenia

Kategorie kosztów:

- koszty substancji czynnych (inebilizumab, satralizumab), w tym koszty po zmianie terapii,

- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii oraz koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia choroby stabilnej,
- koszty leczenia ataku NMOSD,
- koszty opieki paliatywnej.

Szczegóły w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

Źródła danych

- opublikowane dane epidemiologiczne, a w przypadku ich braku – dane pozyskane w ramach konsultacji z ekspertami klinicznymi,
- Opracowanie analityczne dot. TLI dla leku Enspryng, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 nr 8/2022
- ChPL - informacje na temat dawkowania leków stosowanych w NMOSD,
- wykaz leków refundowanych oraz zarządzenia NFZ - dane kosztowe.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok	II rok	II rok	IV rok	V rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		246	246	246	246	246
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		0				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Rozpoczynający leczenie					
	Pacjenci leczenia (na początku roku)					

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant z uwzględnieniem RSS [obliczenia wnioskodawcy]

Parametr	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący [PLN]					
Scenariusz nowy [PLN]					
Koszt inkrementalny [PLN]					
Całkowite wydatki płatnika publicznego na inebilizumab [PLN]					
Całkowite wydatki płatnika publicznego na inebilizumab bez uwzględnienia zamiany terapii (STZ->IBZ) [PLN]					

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Uplizna w wariantcie z uwzględnieniem RSSu w pespektywie NFZ będzie związane w 1. roku z [REDACTED]

Poniżej zamieszczono wyniki w podziale na kategorie kosztowe.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na kategorie kosztów – wariant z uwzględnieniem RSS [obliczenia wnioskodawcy]

Rok	Koszty	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
1	Substancje czynne			
	Podanie leków i monitorowanie w programie lekowym			

Rok	Koszty	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
	Terapia po zamianie leku			
	Leczenie NMOSD (choroba stabilna oraz rzuty)			
	Leczenie zdarzeń niepożądanych			
	Opieka paliatywna			
	Całkowity			
2	Substancje czynne			
	Podanie leków i monitorowanie w programie lekowym			
	Terapia po zamianie leku			
	Leczenie NMOSD (choroba stabilna oraz rzuty)			
	Leczenie zdarzeń niepożądanych			
	Opieka paliatywna			
	Całkowity			
3	Substancje czynne			
	Podanie leków i monitorowanie w programie lekowym			
	Terapia po zamianie leku			
	Leczenie NMOSD (choroba stabilna oraz rzuty)			
	Leczenie zdarzeń niepożądanych			
	Opieka paliatywna			
	Całkowity			
4	Substancje czynne			
	Podanie leków i monitorowanie w programie lekowym			
	Terapia po zamianie leku			
	Leczenie NMOSD (choroba stabilna oraz rzuty)			
	Leczenie zdarzeń niepożądanych			
	Opieka paliatywna			
	Całkowity			
5	Substancje czynne			
	Podanie leków i monitorowanie w programie lekowym			
	Terapia po zamianie leku			
	Leczenie NMOSD (choroba stabilna oraz rzuty)			
	Leczenie zdarzeń niepożądanych			
	Opieka paliatywna			
	Całkowity			

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Uplizna w wariancie bez uwzględnienia RSSu będzie związane ze wzrostem wydatków NFZ wynoszącym: 24,0 mln PLN w 1. roku, 27,7 mln PLN w 2. roku, 29,7 mln PLN w 3. roku, 27,7 mln PLN w 4. roku oraz 26,0 mln PLN w 5. roku refundacji (szczegółowe wyniki w tab. 36 w BIA wnioskodawcy).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. 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?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Zmiany na rynku oparto na opiniach 6 ekspertów klinicznych w ramach Advisory Board. Brak informacji dotyczącej metody szacowania tych wartości.
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?	nd	Wnioskowany lek nie był dotychczas refundowany
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	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, gdzie testowano wpływ wprowadzenia alternatywnych wartości parametrów

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla kategorii odpłatności „bezpłatnie” w art. 14 ustawy o refundacji.

Utworzona zostanie nowa grupa limitowa dla produktu leczniczego Uplizna, co jest uzasadnione, biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

Proponowany instrument RSS przewiduje

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modeli ekonomicznych, stąd ograniczenia dotyczące modelu ekonomicznego mogą mieć zastosowanie również w niniejszej analizie.

W Polsce aktualnie brak jest danych z rejestrów odnoszących się do wskaźników epidemiologicznych (w tym chorobowości i zapadalności) dla chorych z NMOSD. W związku z powyższym zapadalność i chorobowość w bieżącej analizie oszacowano na podstawie analizy Agencji dla produktu leczniczego Enspryng (satralizumab) przeprowadzonej w ramach oceny TLI, gdzie powołano się z kolei na raport EMA (EPAR dla Enspryng).

Pewnym ograniczeniem może być przyjęcie wartości udziałów rynkowych na podstawie opinii ekspertów klinicznych, pomimo dostępu Agencji do dokumentu ze spotkania wnioskodawcy z ekspertami nie jest możliwe określenie metodyki przyjęcia tych oszacowań.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości (AWr) przetestowano wpływ wprowadzenia alternatywnych wartości parametrów przedstawionych w tabeli poniżej na wynik inkrementalny z perspektywy budżetu płatnika publicznego.

Testowane parametry to: wielkość populacji, przejęcie udziałów w rynku przez inebilizumab w scenariuszu nowym oraz zamiana terapii w ramach programu lekowego.

Wyniki w wariancie z RSS:**Wyniki w wariancie bez RSS:**

W tym przypadku nie nastąpiła zmiana wnioskowania w żadnym ze scenariuszy AWR w odniesieniu do wyników analizy podstawowej. Finansowanie inebilizumabu ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami, a największe różnice w porównaniu z wynikami analizy podstawowej zaobserwowano dla wariantów zakładających brak możliwości zamiany terapii.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające dodatkowo RSS dla satralizumabu oraz korektę ceny hurtowej brutto inebilizumabu.

W poniższej tabeli zamieszczono podsumowanie wyników.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant z uwzględnieniem RSSu dla inebilizumabu i satralizumabu (Enspryng) [obliczenia wnioskodawcy]

Parametr	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący [PLN]					
Scenariusz nowy [PLN]					
Koszt inkrementalny [PLN]					
Całkowite wydatki płatnika publicznego na inebilizumab [PLN]					
Całkowite wydatki płatnika publicznego na inebilizumab bez uwzględnienia zamiany terapii (STZ->IBZ) [PLN]					

Suma kosztów inkrementalnych w horyzoncie 5 lat wyniosła ok. , a w przypadku obliczeń wnioskodawcy (tj. bez RSSu dla satralizumabu) suma ta wyniosła ok. .

W analizie wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem RSS dla obu leków w każdym scenariuszu wykazano dodatkowe koszty dla płatnika.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, że objęcie refundacją leku Uplizna będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami dla płatnika w horyzoncie 5-letnim. Suma tych kosztów wyniesie przy uwzględnieniu RSSu (choć w 1. roku).

Z obliczeń przeprowadzonych przez Agencję (gdzie uwzględniono dodatkowo RSS dla komparatora) .

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja zwraca uwagę na fakt, że treść programu lekowego załączonego do zlecenia jest odmienna od treści programu załączonego do wniosku refundacyjnego, tym samym analizy wnioskodawcy bazują na wersji programu z wniosku.

Poniżej zamieszczono tabelę porównującą te zapisy. Różnice te dotyczą głównie kwestii kryteriów wyłączenia z programu oraz zamiany leczenia (najważniejsze różnice zakreślono kolorem **zielonym**). Pełną wersję programu dołączonego do zlecenia MZ zamieszczono w załączniku 2.

Warto podkreślić, że zmiana leczenia w wersji programu dołączonego do wniosku refundacyjnego jest dopuszczona m. in. w sytuacji „wystąpienia 1 rzutu po minimum 6 miesiącach leczenia”, przy czym nie określono rodzaju tego rzutu.

Tabela 52. Różnice w zapisach programu lekowego dołączonego do wniosku refundacyjnego oraz programu lekowego załączonego do zlecenia MZ.

PL dołączony do wniosku refundacyjnego (wersja uwzględniona przez wnioskodawcę w analizach)	PL załączony do zlecenia MZ
3. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. a) W przypadku pacjentów z wejściowym EDSS od 0 do 6,5 włącznie: Za brak skuteczności leczenia danym lekiem, uzasadniający zakończenie leczenia, przyjmuje się wystąpienie 2 ciężkich rzutów, występujących w odstępie co najmniej 30 dni, po minimum 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia inebilizumabem. Ciężki rzut definiowany jest jako rzut powodujący wzrost EDSS o minimum 2 pkt. b) W przypadku pacjentów z wejściowym EDSS od 7,0 do 8,0 Za brak skuteczności leczenia danym lekiem, uzasadniający zakończenie leczenia, przyjmuje się wystąpienie rzutu po minimum 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, skutkującego wzrostem EDSS do 8,5. 4. Zmiana leków Dopuszcza się możliwość zamiany na inny lek w ramach programu, w przypadku: a) wystąpienia objawów niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania leku albo b) wystąpienia 1 rzutu po minimum 6 miesiącach leczenia albo a) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść dla pacjenta. Dokonując zmiany leku należy kierować się zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych. 5. Kryteria wyłączenia Kryterium wyłączenia z leczenia jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów: 1) brak skuteczności leczenia zgodnie z definicją w pkt. 3; 2) EDSS 8.5 lub więcej 3) wystąpienie przeciwwskazań do stosowania inebilizumabu wg aktualnej ChPL; 4) nietolerancja leczenia inebilizumabem; 5) brak współpracy ze strony pacjenta przy realizacji programu.	3. Kryteria wyłączenia Kryterium wyłączenia z leczenia jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów: 1) brak skuteczności leczenia; a) pacjenci z wejściowym EDSS ≤6,5: Za brak skuteczności leczenia danym lekiem, uzasadniający zakończenie leczenia, przyjmuje się wystąpienie 2 ciężkich rzutów, występujących w odstępie co najmniej 30 dni, po minimum 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Ciężki rzut definiowany jest jako rzut powodujący wzrost EDSS o minimum 2 pkt. b) pacjenci z wejściowym EDSS od 7,0 do 8,0: Za brak skuteczności leczenia danym lekiem, uzasadniający zakończenie leczenia, przyjmuje się wystąpienie rzutu po minimum 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, skutkującego wzrostem EDSS do 8,5 lub powyżej. 2) EDSS 8,5 lub więcej; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 4) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia; 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów, w szczególności dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. 4. Zmiana leczenia Zmiana leku możliwa jest po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego. Dopuszcza się możliwość zamiany na inny lek w ramach programu, w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania leku. Pacjenci spełniający kryteria wyłączenia – pkt. 3. od 1) do 6) mają możliwość jednorazowej zmiany leczenia na inny lek w ramach programu lekowego, przy czym spełnione są kryteria kwalifikacji do nowej terapii na podstawie pkt. 1.

Tabela 53. Uwagi ankietowanego przez Agencję eksperta

Ekspert	Treść uwagi
Prof. dr hab. med. Alina Kułakowska (konsultant wojewódzki w dz. neurologii)	1. Pkt. 2. Określenie czasu leczenia w programie Ocenę skuteczności leczenia powinien przeprowadzać lekarz leczący a nie zespół koordynacyjny (członkowie zespołu nie widzą chorego), zespół może decydować o przedłużeniu leczenia, ale tylko na uzasadniony wniosek lekarza leczącego. 2. Kryteria zmiany leczenia i wyłączenia z programu W momencie, gdy w programie będzie istniała możliwość leczenia dwoma lekami (teraz jest tylko 1 lek) konieczne jest wyraźne wyszczególnienie kryteriów zmiany leczenia i nie mogą one być tożsame z kryteriami wyłączenia z programu. Nie można wymagać, aby pacjent musiał przeżyć 2 ciężkie rzuty choroby (których objawy mogą zostać utrwalone) i dopiero po tym mógł mieć zmienione leczenie. Jako kryteria zmiany leczenia proponuję: 1. Wystąpienie działań niepożądanych lub przeciwwskazań do podawania leku 2. Wystąpienie 1 rzutu po minimum 6 miesiącach leczenia 3. Jako jedno z kryteriów zmiany leczenia proponuję też zapis „jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zmiana taka przyniesie korzyść dla pacjenta”. Zapis ten bardzo dobrze sprawdza się w programie leczenia stwardnienia rozsianego (zał. B.29) - daje on możliwość podejmowania spersonalizowanych decyzji lekarzowi prowadzącemu w każdym indywidualnym przypadku. <u>Dodatkowa uwaga do PL przekazana w ramach odpowiedzi na dodatkowe pytanie MZ:</u> <i>„Korzystając z okazji chciałabym jeszcze zwrócić uwagę na potrzebę usunięcia zapisu z kryteriów kwalifikacji do leczenia satralizumabem, tzn. »w przypadku kwalifikacji do terapii satralizumabem: a) brak wcześniejszego leczenia inną terapią z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6«.</i> <i>Z tego co wiem jako członek Zespołu Koordynującego leczenie NMOSD i Prezes PTN, ten zapis uniemożliwia w chwili obecnej leczenie w programie kilku pacjentom z NMOSD, którzy wcześniej otrzymywali tocilizumab. Zapis ten został prawdopodobnie »przepisany« z kryteriów wyłączenia w badaniu klinicznym leku satralizumab (co miało w przypadku badania klinicznego logiczne uzasadnienie), natomiast nie ma on żadnego uzasadnienia merytorycznego w przypadku kwalifikacji do leczenia w programie lekowym”.</i>

Dodatkowe pytanie skierowane do Agencji zawarte w zleceniu MZ:

W trakcie uzgadniania programu lekowego wątpliwości po stronie Wnioskodawcy budził zapis w pkt. 4 „zmiana leczenia”, w którym wskazano, że zmiana leczenia jest jednorazowa. Pacjenci, którzy stosując pierwszą terapię spełniają kryterium wyłączenia opisane w punkcie 3. od 1) do 6) mają możliwość zmiany na drugi lek z programu lekowego, jednakże bez możliwości powrotu na pierwotną terapię.

„Proszę o wskazanie czy są sytuacje, gdzie powrót na pierwotną terapię przy wcześniejszym spełnieniu kryteriów wyłączenia jest zasadny?”

Odpowiedź prof. dr hab. med. Aliny Kułakowskiej (konsultant wojewódzki w dz. neurologii):

„Tak, mogą zdarzyć się sytuacje, gdy powrót do poprzedniego leczenia będzie potrzebny, np. gdy powodem zmiany było wystąpienie działania niepożądanego lub wystąpienie jakiejś innej choroby uniemożliwiającej leczenie danym lekiem, kiedy drugi lek (na który zmieniliśmy) okaże się nieskuteczny, a w międzyczasie działanie niepożądane ustąpiło lub choroba współwystępująca została wyleczona/ustabilizowana.

To tylko pierwszy przykład jaki przyszedł mi do głowy.

Wszelkie bardzo radykalne zapisy (typu tylko 1 - razowa zmiana) są bardzo w praktyce niekorzystne dla pacjentów, nie widzę też korzyści dla systemu.

Faktem jest, że nie przewidzimy wszystkich możliwych sytuacji klinicznych, a ponieważ istnieje Zespół Koordynujący leczenie to proponowałabym pozostawienie mu możliwości podejmowania decyzji o stosowanym leczeniu w indywidualnych przypadkach - zwłaszcza że pacjentów leczonych w programie jest stosunkowo niewielu (NMOSD należy do chorób rzadkich)”.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Uplizny w leczeniu pacjentów z NMOSD 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 – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.govt.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.04.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Uplizna i inebilizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje: 2 pozytywne (CADTH 2024, HAS 2022/2023) oraz 1 negatywną (G-Ba 2023).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność inebilizumabu w porównaniu do placebo i niezaspokojoną potrzebę pacjentów, natomiast w przypadku rekomendacji negatywnej zwraca się uwagę na brak danych dotyczących śmiertelności, zachorowalności, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz skutków ubocznych stosowania inebilizumabu. Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla leku Uplizna

Organizacja rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2024	Rekomendacja pozytywna warunkowa Populacja: • dorośli pacjenci, u których stwierdzono seropozytywność wobec przeciwciał przeciwko AQP4-IgG i którzy mieli przynajmniej 1 epizod nawrotu NMOSD (znany również jako „atak”) w ciągu 1 roku przed rozpoczęciem leczenia lub 2 epizody nawrotu NMOSD w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem leczenia; • wynik w skali EDSS ≤ 8 pkt. Warunki refundacji: • lek przepisywany przez neurologów mających doświadczenie w leczeniu NMOSD; • obniżenie kosztu leku Uplizna do kosztu najtańszego komparatora obecnie refundowanego w leczeniu NMOSD; • terapia lekiem Uplizna nie powinna być rozpoczynana w trakcie epizodu nawrotu NMOSD lub gdy jest stosowana w skojarzeniu z rytuksymabem, satralizumabem, ekulizumabem lub rawulizumabem. <u>Uzasadnienie:</u> • dowody z badania klinicznego wykazały, że pacjenci leczeni lekiem Uplizna uzyskiwali dłuższy czas do 1. nawrotu NMOSD oraz mniejsze pogorszenie wyniku w skali EDSS w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo; • lek Uplizna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę pacjentów, zmniejszając ryzyko przyszłych nawrotów NMOSD oraz spowalniając postęp choroby; • CADTH nie był w stanie oszacować efektywności kosztowej leku Uplizna w porównaniu z żadnym leczeniem porównawczym. Komitet ustalił, że nie ma wystarczających dowodów uzasadniających wyższy koszt leku Uplizna w porównaniu z innymi obecnie refundowanymi terapiami NMOSD; • na podstawie publicznych cen katalogowych szacuje się, że lek Uplizna będzie generować obciążenie publicznych planów lekowych na poziomie ok. 12,5 miliona dolarów w ciągu najbliższych 3 lat. Jednak rzeczywisty wpływ na budżet pozostaje niepewny, ponieważ niepewna jest liczebność populacji docelowej
HAS 2022/2023	Pozytywna opinia w sprawie refundacji jako monoterapii w leczeniu zaburzeń ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego (NMOSD) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność immunoglobuliny G przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG). <u>Uzasadnienie:</u> • wykazanie wyższości stosowania monoterapii inebilizumabem w porównaniu z placebo, w badaniu RCT pod kątem następujących punktów końcowych: czas do wystąpienia rzutu oraz pogorszenie wyniku w skali EDSS, • udowodniona skuteczność w leczeniu NMOSD terapią Uplizna, co stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów w tym wskazaniu, • umiarkowana klinicznie wartość dodana (ASMR III) we wnioskowanej populacji
G-Ba 2023	Nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania inebilizumabu w porównaniu z komparatorem <u>Uzasadnienie:</u> Brak dostępnych danych umożliwiających ocenę punktów końcowych dotyczących śmiertelności, zachorowalności, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz skutków ubocznych

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK		
Belgia	NIE		
Bułgaria	NIE		
Chorwacja	NIE		
Cypr	NIE		
Czechy	NIE		
Dania	NIE		
Estonia	NIE		
Finlandia	NIE		
Francja	TAK		
Grecja	NIE		
Hiszpania	TAK		
Holandia	NIE		
Irlandia	NIE		
Islandia	NIE		
Liechtenstein	NIE		
Litwa	NIE		
Luksemburg	NIE		
Łotwa	NIE		
Malta	NIE		
Niemcy	TAK		
Norwegia	NIE		
Portugalia	NIE		
Rumunia	NIE		
Słowacja	NIE		
Słowenia	NIE		
Szwajcaria	NIE		
Szwecja	NIE		
Węgry	NIE		
Włochy	TAK		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Uplizna jest finansowana w leczeniu NMOSD w sześciu krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.01.2025 r. znak PLR.4500.3667.2024.14.JWI (data wpływu do AOTMiT 15.01.2025 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 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny zbytu netto produktu leczniczego:

- Uplizna, Inebilizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 3 fiole., GTIN: 05397163001322, w ramach programu lekowego B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)

Dnia 23.01.2025 r., pismem znak OT.034.2.1.2025.1.JC, Prezes Agencji zwrócił się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na przesunięcie terminu rozpoczęcia prac nad niniejszym zleceniem. Dnia 30.01.2025 r., pismem znak PLR2.4504.93.2025.DMS, Minister Zdrowia wyraził zgodę na przesunięcie terminu rozpoczęcia realizacji zlecenia na dzień 05.02.2025 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.02.2025 r., znak OT.423.1.3.2025.9.BLu. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.03.2025 r. pismem znak AOTMiT-01/2025 z dnia 28.03.2025 r.

Problem zdrowotny

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. neuromyelitis optica spectrum disorders) (ICD-10: G36.0)

Choroby z kręgu zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorders) to rzadkie autoimmunologiczne schorzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) charakteryzujące się zapalną demielinizacją, utratą aksonów oraz astrocypatią, które prowadzą do powstania patologicznych ognisk w obrębie nerwów wzrokowych, mózgu i rdzenia kręgowego. U większości chorych (do 80%) z fenotypem neuromyelitis optica stwierdza się w surowicy przeciwciała przeciwko akwaporynie AQP4-IgG, które uznano za biomarker diagnostyczny.

Chorobowość wynosi 12/młn, natomiast zapadalność – 2/młn.

Naturalny przebieg choroby jest zwykle ciężki, a śmiertelność po 5 latach od rozpoznania choroby wynosi średnio 25–30%. Nasilenie objawów jest zwykle większe w postaci jednofazowej niż nawrotowej NMO, jednak niepełne remisje po kolejnych rzutach choroby również prowadzą do narastania niesprawności i pogarszają rokowanie. Około połowa pacjentów po 7 latach trwania choroby cierpi na istotne zaburzenia funkcji ruchowych, większość chorych jest zmuszona do korzystania z wózka inwalidzkiego. Również zaburzenia widzenia w NMO cechują się szybką progresją. Po 5 latach trwania choroby u 60–70% pacjentów występuje ślepota przynajmniej jednego oka. Naturalny przebieg choroby jest obecnie coraz skuteczniej modyfikowany przez dostępne terapie, stąd też rokowanie stale się poprawia. Dlatego bardzo istotne jest wczesne rozpoznanie choroby i włączenie leczenia modyfikującego jej przebieg

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wybrał satralizumab, tj. lek aktualnie finansowany w ramach programu lekowego B.138.FM. Wybór zasadny, zgodny z zaleceniami praktyki klinicznej oraz opinią ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

IBZ vs STR

W analizie czasu do wystąpienia rzutu choroby w porównaniu pośrednim bez dostosowania metodą Buchera wskazano, że leczenie inebilizumabem w subpopulacji pacjentów AQP4-IgG+ wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia rzutu choroby o 13% w porównaniu do terapii satralizumabem, jednak różnica nie jest istotna statystycznie, HR = 0,87 (95% CI: 0,30; 2,56).

Porównanie pośrednie w zakresie odsetka chorych z pogorszeniem sprawności w rozszerzonej skali EDSS wskazuje, że szansa na wystąpienie pogorszenia sprawności jest nieistotnie statystycznie niższa w grupie inebilizumabu w porównaniu do satralizumabu, OR = 0,87 (95% CI: 0,24; 3,14).

Badanie jednoramienne N-MOMentum OLE

W populacji pacjentów AQP4-IgG+ badania N-MOMentum w obu fazach randomizowanej i otwartej, odnotowano 60 rzutów choroby u łącznie 44/208 (21%) pacjentów. Prawdopodobieństwo pozostania chorego bez rzutu choroby wyniosło odpowiednio w kolejnych latach badania 85%, 81%, 78% oraz 77%.

Skorygowany średni roczny wskaźnik rzutów na końcu badania u chorych AQP4-IgG+ stosujących inebilizumab wynosił 0,097 (95% CI: 0,070–0,14), podczas gdy w fazie randomizowanej w grupie placebo wskaźnik ten wynosił 0,956 (95% CI: 0,57–1,60). Autorzy publikacji wnioskuje o stopniowym spadku średniej wartości rocznego wskaźnika rzutów w kolejnych latach okresu badania otwartego.

Wyniki dla punktów końcowych typu post-hoc wskazują, że w porównaniu z grupą placebo z okresu randomizowanego, populacja chorych AQP4-IgG+ stosujących inebilizumab miała mniej hospitalizacji związanych z NMOSD oraz niższy roczny wskaźnik nowych lub powiększających się aktywnych ognisk choroby. Ocena w zakresie skali niesprawności (EDSS) dla populacji chorych AQP4-IgG+ w przedłużonej obserwacji wskazuje na korzyści z leczenia inebilizumabem porównując do wyników grupy otrzymującej placebo w fazie randomizowanej, która utrzymywała się podczas fazy przedłużonej badania, zarówno u pacjentów wcześniej leczonych inebilizumabem (IBZ→IBZ) jak i przyjmujących placebo w fazie randomizowanej (PLC→IBZ). W przedłużonej fazie leczenia inebilizumabem średnie wyniki EDSS utrzymywały się poniżej lub w pobliżu wartości wyjściowych u pacjentów IBZ→IBZ, a u pacjentów PLC→IBZ średnie wyniki EDSS po rozpoczęciu leczenia inebilizumabem zbliżyły się do poziomów wyjściowych.

RWE

W analizie retrospektywnej serii 14 przypadków Osborne 2024 żaden z pacjentów nie doświadczył ataków podczas leczenia inebilizumabem. W zakresie oceny niepełnosprawności trzech pacjentów (21,4%) poddano ocenie za pomocą skali EDSS i wszyscy trzej udokumentowali poprawę o 0,5 punktu. W ocenie przy użyciu skal T25-FW i formularza SF-36 (dla każdej oceny przeprowadzono u dwóch pacjentów) jeden z pacjentów wykazał wyraźną poprawę w ocenie T25-FW, podczas gdy dwóch innych wykazało minimalne lub nieokreślone zmiany w skali SF-36. Ponadto większość kohorty (71,4%, n = 10) została oceniona pod kątem czynności życia codziennego i jakości życia (ADL/QOL). Spośród nich sześciu pacjentów (60,0%) wykazało poprawę w tym obszarze.

Dane dla punktów raportowanych przez pacjentów w zakresie zmian w objawach NMOSD były dostępne dla siedmiu uczestników (50,0%). Sześciu z siedmiu pacjentów zgłosiło wyraźną poprawę objawową, a jeden pacjent (7,1%) zgłosił nasilenie objawów, takich jak ból neuropatyczny, pieczenie, spastyczność i senność, jednak wynik SF-36 wskazywał u niego poprawę po 12 miesiącach. U tego pacjenta zdiagnozowano seronegatywną NMOSD ze złożoną historią medyczną.

Analiza bezpieczeństwa

IBZ vs STR

W porównaniu pośrednim na podstawie badań N-MOMentum, SAKura Star wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść inebilizumabu względem satralizumabu w zakresie częstości występowania świądu (OR = 0,01; p = 0,018) i bólu kończyn (OR = 0,04; p = 0,025). Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy między tymi interwencjami. W badaniach nie zaobserwowano zgonów. AEs lub ciężkie AEs ogółem występowały rzadziej u leczonych IBZ, natomiast AEs skutkujące przerwaniem leczenia występowały częściej u leczonych IBZ względem STZ, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie.

Badanie jednoramienne N-MOMentum OLE

Nie przedstawiono wyników dla subpopulacji pacjentów AQP4-IgG+ jednak autorzy publikacji sugerują, że obserwacje dotyczące zdarzeń niepożądanych w tej podgrupie są podobne do wyników w grupie wszystkich pacjentów leczonych IBZ (zarówno w fazie otwartej jak i randomizowanej). W otwartej fazie badania zarejestrowano 3 zgony (1%). Co najmniej jednego TEAE doświadczyło 92% (208) pacjentów, poważne AEs obserwowano u 24% (55) pacj. a ciężkie AEs u 20% (46) pacjentów. U 3% (7) pacjentów zdarzenia niepożądane prowadziły do przerwania leczenia. Najczęstszymi TEAE (u >10% pacjentów) były: zakażenie układu moczowego, zapalenie nosogardzieli, bóle stawów, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, ból pleców oraz reakcje związane z infuzją. Częstość występowania reakcji w miejscu infuzji była niższa u pacjentów, którzy otrzymywali inebilizumab przez cały okres badania (10/165 [6%]) w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej placebo (7/51 [14%]).

RWE

W retrospektywnym badaniu Osborne 2024 odnosząc się do bezpieczeństwa terapii inebilizumabem wskazano, że u żadnego z pacjentów nie odnotowano konieczności jednoczesnego podania kortykosteroidów i nie stwierdzono występowania reakcji związanych z infuzją leku jak również przypadków infekcji w trakcie trwania leczenia. Jednakże, monitorowane podczas leczenia zdarzenia obejmujące reakcje na wlew, zakażenia oportunistyczne, hipogammaglobulinemię i koagulopatie były sprawozdawane jedynie u czterech spośród 14 pacjentów.

ChPL Uplizna

Działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów leczonych inebilizumabem zarówno podczas RCT, jak i podczas OLE obejmowały zakażenie dróg moczowych (26,2%), zapalenie nosogardzieli (20,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,6%), ból stawów (17,3%) oraz ból pleców (13,8%).

Ciężkie działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów leczonych inebilizumabem zarówno podczas RCP, jak i OLP obejmowały zakażenia (11,1%) (w tym zakażenia dróg moczowych – 4,0% i zapalenie płuc – 1,8%) oraz NMOSD (1,8%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator przyjęto satralizumab.

W ocenie analityków Agencji w przypadku populacji z wyjściowym EDSS >6,5-8,0 komparator został określony niewłaściwie, tj. we wskazanej populacji komparator stanowić powinna najlepsza opieka standardowa (BSC, ang. *best supportive care*). Wnioskodawca przedstawił w uzupełnieniu o wymagania minimalne zestawienie kosztów terapii BSC we wskazanej populacji, nie jest to jednak formalna analiza kosztów-konsekwencji (zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych).

W ocenie analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca nie przedstawił badania randomizowanego, w którym wskazano na wyższą skuteczność produktu względem technologii będącej komparatorem na dzień złożenia wniosku

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ). Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy wspólnej oraz społecznej.

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji RSS w postaci:

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- bez RSS – 3 733 877 zł/QALY;

[REDACTED]

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy:

- bez RSS - [REDACTED] zł/ opak.
- z RSS - [REDACTED] zł/ opak.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu (patrz – rozdziały 5.3.1 i 5.3.2.);
- Ograniczeniami dot. metodyki naliczania efektów zdrowotnych, m. in. brak uwzględnienia efektywności klinicznej leczenia po zamianie terapii przy uwzględnieniu wysokiego (trzyletniego) kosztu terapii, nieuwzględnienie śmiertelności podstawowej jako czynnik współzależny do śmiertelności związanej z NMOSD
- Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały zgromadzone z zastosowaniem różnych metod badawczych i nie powinny być uwzględnione w analizie bez odpowiedniego mapowania wartości.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji.

Reanaliza Agencji uwzględniająca alternatywną parametryzację, z uwzględnieniem alternatywnej ceny satralizumabu oraz z pominięciem możliwości zamiany terapii w modelu skutkowało następującą zmianą wyników:

- Współczynnik ICUR = [] zł/ QALY;
- Cena progowa – [] zł/ opak.

Wyniki analiz wrażliwości wykazywały dużą zmienność wartości ICUR, w analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wyniosło od [] (reanaliza Agencji) do ok. []% (analiza wnioskodawcy)

W ramach uzupełnienia o wymagania minimalne przedstawiono dodatkowo wariant analizy, w którym INB podaje się wyłącznie w ramach hospitalizacji – zmiana ICUR o ok. []%, bez wpływu na wnioskowanie z analizy podstawowej wnioskodawcy, po uwzględnieniu w reanalizie Agencji ICUR = [] zł/ QALY, progowa cena zbytu netto = [] zł/ opak.

W przypadku zestawienia rocznego kosztu w populacji z wyjściowym EDSS >6,5-8,0 oszacowany koszt terapii z RSS wynosi [] w przypadku INB i [] w przypadku terapii AZA+GSK.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Uplizna w wariantcie z uwzględnieniem RSSu w perspektywie NFZ będzie związane w 1. roku z []

Obliczenia własne Agencji (dodatkowe uwzględnienie RSSu dla komparatora) wykazały, że suma kosztów inkrementalnych w horyzoncie 5 lat będzie wyższa i wyniesie []

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Uplizna w wariantcie bez uwzględnienia RSSu będzie związane ze wzrostem wydatków NFZ wynoszącym: 24,0 mln PLN w 1. roku, 27,7 mln PLN w 2. roku, 29,7 mln PLN w 3. roku, 27,7 mln PLN w 4. roku oraz 26,0 mln PLN w 5. roku refundacji (szczegółowe wyniki w tab. 36 w BIA wnioskodawcy).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja zwraca uwagę na fakt, że treść programu lekowego załączonego do zlecenia jest odmienna od treści programu załączonego do wniosku refundacyjnego, tym samym analizy wnioskodawcy bazują na wersji z wniosku. Porównanie obu wersji programu zamieszczono w rozdziale 7. niniejszej AWA.

Poniżej zamieszczono uwagi ankietowanego przez Agencję eksperta, prof. dr hab. med. Aliny Kułakowskiej, konsultanta wojewódzkiego w dz. neurologii):

„1. Pkt. 2. Określenie czasu leczenia w programie

Ocenę skuteczności leczenia powinien przeprowadzać lekarz leczący a nie zespół koordynacyjny (członkowie zespołu nie widzą chorego), zespół może decydować o przedłużeniu leczenia, ale tylko na uzasadniony wniosek lekarza leczącego.

2. Kryteria zmiany leczenia i wyłączenia z programu

W momencie, gdy w programie będzie istniała możliwość leczenia dwoma lekami (teraz jest tylko 1 lek) konieczne jest wyraźne wyszczególnienie kryteriów zmiany leczenia i nie mogą one być tożsame z kryteriami wyłączenia z programu. Nie można wymagać, aby pacjent musiał przeżyć 2 ciężkie rzuty choroby (których objawy mogą zostać

utrwalone) i dopiero po tym mógł mieć zmienione leczenie.

Jako kryteria zmiany leczenia proponuję:

1. Wystąpienie działań niepożądanych lub przeciwwskazań do podawania leku

2. Wystąpienie 1 rzutu po minimum 6 miesiącach leczenia

3. Jako jedno z kryteriów zmiany leczenia proponuję też zapis „jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zmiana taka przyniesie korzyść dla pacjenta”. Zapis ten bardzo dobrze sprawdza się w programie leczenia stwardnienia rozsianego (zał. B.29) - daje on możliwość podejmowania spersonalizowanych decyzji lekarzowi prowadzącemu w każdym indywidualnym przypadku.”

Dodatkowa uwaga do PL przekazana w ramach odpowiedzi na dodatkowe pytanie MZ:

„Korzystając z okazji chciałabym jeszcze zwrócić uwagę na potrzebę usunięcia zapisu z kryteriów kwalifikacji do leczenia satralizumabem, tzn. »w przypadku kwalifikacji do terapii satralizumabem: a) brak wcześniejszego leczenia inną terapią z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6«.

Z tego co wiem jako członek Zespołu Koordynującego leczenie NMOSD i Prezes PTN, ten zapis uniemożliwia w chwili obecnej leczenie w programie kilku pacjentom z NMOSD, którzy wcześniej otrzymywali tocilizumab. Zapis ten został prawdopodobnie »przepisany« z kryteriów wyłączenia w badaniu klinicznym leku satralizumab

(co miało w przypadku badania klinicznego logiczne uzasadnienie), natomiast nie ma on żadnego uzasadnienia merytorycznego w przypadku kwalifikacji do leczenia w programie lekowym”.

Dodatkowe pytanie skierowane do Agencji zawarte w zleceniu MZ:

W trakcie uzgadniania programu lekowego wątpliwości po stronie Wnioskodawcy budził zapis w pkt. 4 „zmiana leczenia”, w którym wskazano, że zmiana leczenia jest jednorazowa. Pacjenci, którzy stosując pierwszą terapię spełniają kryterium wyłączenia opisane w punkcie 3. od 1) do 6) mają możliwość zmiany na drugi lek z programu lekowego, jednakże bez możliwości powrotu na pierwotną terapię.

„Proszę o wskazanie czy są sytuacje, gdzie powrót na pierwotną terapię przy wcześniejszym spełnieniu kryteriów wyłączenia jest zasadny?”

Odpowiedź prof. dr hab. med. Aliny Kułakowskiej (konsultant wojewódzki w dz. neurologii):

„Tak, mogą zdarzyć się sytuacje, gdy powrót do poprzedniego leczenia będzie potrzebny, np. gdy powodem zmiany było wystąpienie działania niepożądanego lub wystąpienie jakiejś innej choroby uniemożliwiającej leczenie danym lekiem, kiedy drugi lek (na który zmieniliśmy) okaże się nieskuteczny, a w międzyczasie działanie niepożądane ustąpiło lub choroba współwystępująca została wyleczona/ustabilizowana.

To tylko pierwszy przykład jaki przyszedł mi do głowy.

Wszelkie bardzo radykalne zapisy (typu tylko 1 - razowa zmiana) są bardzo w praktyce niekorzystne dla pacjentów, nie widzę też korzyści dla systemu.

Faktem jest, że nie przewidzimy wszystkich możliwych sytuacji klinicznych, a ponieważ istnieje Zespół Koordynujący leczenie to proponowałabym pozostawienie mu możliwości podejmowania decyzji o stosowanym leczeniu w indywidualnych przypadkach - zwłaszcza że pacjentów leczonych w programie jest stosunkowo niewiele (NMOSD należy do chorób rzadkich)”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące stosowania inebilizumabu we wnioskowanym wskazaniu: 2 pozytywne (CADTH 2024, HAS 2022/2023) oraz 1 negatywną (G-Ba 2023). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność inebilizumabu w porównaniu do placebo i niezaspokojoną potrzebę pacjentów. W przypadku rekomendacji negatywnej nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania inebilizumabu w porównaniu z komparatorem.

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	
Cree 2019, N-MOMentum	Cree BAC, Bennet J, Weinshenker BG, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet 2019; 394: 1352–63. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31817-3
Cree 2024, N-MOMentum OLE	Cree BAC, Kim HJ, Weinshenker BG, et al. 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; 23(6): 588–602, https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(24)00077-2/abstract
G-Ba dossier, Sakura Star	Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD), die Aquaporin-4-Antikörper-positiv sind, Satralizumab (Enspryng®), Anhang 4-G - Analyseergebnisse und Abbildungen, SAKuraStar (BN40900), SAKuraSky (BN40898), Roche Pharma AG, Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/715/
Osborne 2024	Osborne B, Romanow G, Hemphill JM, et al. Case report: Transition from anti-CD20 therapy to inebilizumab for 14 cases of neuromyelitis optica spectrum disorder. Front Neurol 2024; 15:1352779. doi: 10.3389/fneur.2024.1352779. PMID: 38689876; PMCID: PMC11060151.
SAkura Star	Traboulsee A, Greenberg B, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol 2020; 19: 402–12. https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(20)30078-8/abstract
Wingerchuk 2006	Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 2006; 66:1485–89
Wingerchuk 2022	Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, et al. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Neurol Ther 2022; 11(1):123-135. doi: 10.1007/s40120-021-00295-8
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CADTH 2024	CADTH Reimbursement Recommendation. Inebilizumab (Uplizna). Canadian Journal of Health Technologies April 2024 Volume 4 Issue 4. https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0793_Uplizna-Final_Rec.pdf [dostęp: 14.04.2025]
G-Ba 2023	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Inebilizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv). BAnz AT 15.02.2023 B5. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5830/2023-01-19_AM-RL-XII_Inebilizumab_D-853_BAnz.pdf [dostęp: 14.04.2025]
HAS 2022/2023	HAS Uplizna (inebilizumab) https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341919/fr/uplizna-inebilizumab [dostęp: 14.04.2025]
NEMOS 2024	Kümpfel, T., Giglhuber, K., Aktas, O., Ayzenberg, I., Bellmann-Strobl, J., Häußler, V i in. (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.
PTN 2025	Zakrzewska-Pniewska B, Bartosik-Psujek H, Broła W i in. Update on diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) — recommendations of Section of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology of Polish Neurological Society. Neurologia i Neurochirurgia Polska Polish Journal of Neurology and Neurosurgery 2025, Volume 59, no. 1, pages: 6–19. DOI: 10.5603/pjnns.100945
Pozostałe publikacje	
Bermingham 2012	Bermingham SL, Ashe JF. Systematic review of the impact of urinary tract infections on health-related quality of life. BJU International 2012;110(11c)
Boye 2011	Boye KS, Matza LS, Walter KN, Van Brunt K, Palsgrove AC, Tynan A. Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. The European Journal of Health Economics. 2011;12(3):219–30
Brazier 1998	Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. Journal of Clinical Epidemiology 1998;51(11):1115-1128
ChPL Uplizna	Charakterystyka produktu Leczniczego Uplizna (14.01.2025) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uplizna
Gospodarczyk-Szot 2016	Gospodarczyk-Szot K, Nojszewska M i in. Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia Devica (NMO) oraz choroby ze spektrum NMO. Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (4): 196–205
GUS 2025	Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 25 marca 2025 r. w sprawie tablicy średniego dalszego trwania życia kobiet i mężczyzn. https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-tablicy-sredniego-dalszego-trwania-zycia-kobiet-i-mezczyzn,285,13.html [dostęp: 02.04.2025 r.]

Kristoffersen 2019	Kristoffersen ES, Stavem K, Lundqvist C, Russell MB. Impact of chronic headache on workdays, unemployment and disutility in the general population. <i>Journal of Epidemiology & Community Health</i> . 2019;73(4):360–7
Luger 2009	Luger T, Barker J, Lambert J, Yang S, Robertson D, Foehl J, et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> 2009;23(8):896–904.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> . 2008;6(1):84.
Papp 2024	Papp V, Magyan M, Möller S, Sellebjerg F, Battistini JL, et al. Mortality of the Danish Nationwide AQP4 Antibody-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patient Cohort. <i>Neurology</i> . 2024;102(5):e209147
Pokrowski 1997	Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. <i>J Insur Med</i> 1997;29(2):101–106.
Rowen 2009	Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2009;7(1):27
Shiomiwa 2021	Shiomiwa T, Noto S, Fukuda T. Japanese Population Norms of EQ-5D-5L and Health Utilities Index Mark 3: Disutility Catalog by disease and Symptom in community settings. <i>Value in Health</i> 2021;24(8):1193–202.
Sonnenberg 2004	Sonnenberg FA, Burkman RT, Hagerty CG, Speroff L, Speroff T. Costs and net health effects of contraceptive methods. <i>Contraception</i> 2004;69(6):447–59.
TLI Enspryng	Enspryng (satralizumab) we wskazaniu zgodnym z zapisami programu lekowego B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0). Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego. Nr: WS.425.4.2024.3 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/RaportzocenyefektywnoscC5%9BciTLI/2024%2007%2025%20WS%20425%204%2024%203%20Enspryng%20ocena%20efektywnoscC5%9Bci%20BIP.pdf [dostęp: 14.04.2025]
Zakrzewska-Pniewska 2023	Zakrzewska-Pniewska B, Bartosik-Psujek H i in. Zasady diagnostyki i leczenia chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 2023; 19 (1): 24–37

13. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

Tabela 56. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 07.02.2025

#	Kwerenda	Wynik
#1	Search: Inebilizumab[Title/Abstract] OR Uplizna[Title/Abstract] OR MEDI-551[Title/Abstract] OR MEDI551[Title/Abstract] OR Satralizumab[Title/Abstract] OR Enspryng[Title/Abstract] OR SA237[Title/Abstract]	217
#2	Search: "inebilizumab"[Supplementary Concept]	43
#3	Search: "satralizumab"[Supplementary Concept]	45
#4	Search: #1 or #2 or #3	218
#5	Search: #1 or #2 or #3 Filters: from 2024/6/1 - 2025/2/7	33
#6	Search: #1 or #2 or #3 Filters: English, from 2024/6/1 - 2025/2/7	32
#7	Search: #1 or #2 or #3 Filters: English, Polish, from 2024/6/1 - 2025/2/7	32

Tabela 57. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase (Ovid), data wyszukiwania: 07.02.2025

#	Kwerenda	Wynik
1	(Inebilizumab or Uplizna or MEDI-551 or MEDI551 or Satralizumab or Enspryng or SA237).ab,kf,kw,ti.	447
2	exp inebilizumab/	519
3	exp satralizumab/	438
4	1 or 2 or 3	816
5	limit 4 to dc=20240601-20250207	73
6	limit 5 to (english or polish)	67

Tabela 58. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane, data wyszukiwania: 07.02.2025

#	Kwerenda	Wynik
#1	(Inebilizumab OR Uplizna OR MEDI-551 OR MEDI551 OR Satralizumab OR Enspryng OR SA237):ti,ab,kw (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date Between Jun 2024 and Feb 2025, in Cochrane Reviews, Trials	21

Załącznik B.138.FM
Załącznik B.138.FM**LECZENIE PACJENTÓW ZE SPEKTRUM ZAPALENIA NERWÓW WZROKOWYCH I RDZENIA KRĘGOWEGO (NMOSD) (ICD-10: G36.0)****ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie jedną z następujących substancji: 1) satralizumab, 2) inebilizumab; zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. Na podstawie wniosku lekarza prowadzącego kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. 5. Kryteria kwalifikacji Do leczenia satralizumabem albo inebilizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie poniższe kryteria: 1) wiek: a) powyżej 12 roku życia – dotyczy satralizumabu, b) powyżej 18 roku życia – dotyczy inebilizumabu; 2) rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) - oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych; 3) potwierdzenie obecności przeciwciał anty-AQP4; 4) EDSS: a) od 0 do 6,5 włącznie – dotyczy satralizumabu, b) od 0 do 8,0 włącznie – dotyczy inebilizumabu; 5) brak przeciwwskazań do stosowania określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL); 6) w przypadku kwalifikacji do terapii satralizumabem: a) brak wcześniejszego leczenia inną terapią z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6 oraz b) brak wcześniejszego leczenia przeciwciałem anty-CD20, ekulizumabem, przeciwciałem monoklonalnym anty-BLyS, lekiem zapobiegającym nawrotom stwardnienia rozsianego w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia satralizumabem;	1. Dawkowanie Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). 1.1. Satralizumab może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z terapią immunosupresyjną doustnymi kortykosteroidami. Dawki nasycające: 120 mg podawane podskórnie (s.c.) co dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0., druga w tygodniu 2., a trzecia w tygodniu 4.). Dawki podtrzymujące 120 mg podawane podskórnie co cztery tygodnie. 1.2. Inebilizumab: Dawka nasycająca to 300 mg podawane w infuzji dożylniej, a następnie, dwa tygodnie później, kolejne 300 mg podawane w infuzji dożylniej, Dawki podtrzymujące: dawka podtrzymująca to 300 mg podawane w infuzji dożylniej co 6 miesięcy.	2. Badania przy kwalifikacji 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem, b) badanie ogólne moczu, c) CRP, d) AST, ALT, e) lipidogram – dotyczy kwalifikacji do terapii satralizumabem, f) oznaczenie liczby limfocytów B - dotyczy kwalifikacji do terapii inebilizumabem, g) oznaczenie stężenia immunoglobulin w surowicy krwi - dotyczy kwalifikacji do terapii inebilizumabem; 2) dostępny (w wywiadzie lub wykonany przy kwalifikacji) wynik badania MRI potwierdzający rozpoznanie NMOSD; 3) dostępny (w wywiadzie lub wykonany przy kwalifikacji) wynik badania potwierdzającego obecność przeciwciał anty-AQP4; 4) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS; 5) test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym; 6) RTG klatki piersiowej lub quantiferon; 7) wykluczenie aktywnego zakażenia HBV (antygen HBs, przeciwciała anty HBc), HCV (przeciwciała anty-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową); 8) badanie na obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo). 3. Monitorowanie leczenia 1) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS co 6 miesięcy oraz w czasie każdego rzutu; 2) badanie MRI - jeśli zasadne klinicznie (decyzję podejmuje specjalista neurolog); dotyczy leczenia satralizumabem: 3) morfologia krwi z rozmazem, ALT i AST, bilirubina co cztery tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie

c) brak wcześniejszego leczenia anty-CD4, kładrybiną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem, przeszczepienie komórek macierzystych szpiku w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem leczenia satralizumabem; 7) w przypadku kwalifikacji do terapii inebilizumabem: a) 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 b) brak wcześniejszego leczenia natalizumabem, cyklosporyną, metotreksatem, mitoksantronem, cyklofosfamidem, tocilizumabem w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem, oraz c) brak wcześniejszego stosowania immunoglobulin w ciągu ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego; 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. Z uwagi na brak danych odnośnie do stosowania leku u kobiet w ciąży decyzja o włączeniu do terapii pozostaje do decyzji lekarza po ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria kontynuacji leczenia. Ponadto, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli dotychczas leczeni z innych źródeł finansowania, z wyjątkiem pacjentów aktualnie uczestniczących w trwających badaniach klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 6. Określenie czasu leczenia w programie Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza Zespół Koordynacyjny po każdym pełnych 12 miesiącach terapii. U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy. 7. Kryteria wyłączenia Kryterium wyłączenia z leczenia jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów: 1) brak skuteczności leczenia; c) pacjenci z wejściowym EDSS ≤6,5:		co trzy miesiące przez jeden rok, a po tym czasie według wskazań klinicznych; 4) lipidogram po pierwszych 6 miesiącach, a następnie wg wskazań klinicznych; 5) przekazanie pacjentowi informacji o Karcie Ostrzegawczej oraz wskazanie, że w przypadku wystąpienia cech infekcji – niezbędny jest kontakt z lekarzem; dotyczy leczenia inebilizumabem: 6) morfologia krwi z rozmazem, ALT i AST, bilirubina co 6 miesięcy; 7) oznaczenie liczby limfocytów B co 6 miesięcy; 8) oznaczenie stężenia immunoglobulin w surowicy krwi co 6 miesięcy; 9) monitorowanie zakażenia dróg moczowych i górnych dróg oddechowych; 4. Monitorowanie programu 1) ocena skuteczności: a) wskaźniki efektywności: – czas do wystąpienia rzutu, – częstość rzutów, – jakość życia na podstawie odpowiednich dla schorzenia skali (ED-5Q) – czas do zgonu. 2) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 3) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności: a) data rozpoczęcia leczenia, b) daty wystąpienia kolejnych rzutów choroby, c) ocena w skali EDSS w momencie rozpoczęcia leczenia i co 6 miesięcy oraz w czasie każdego rzutu d) jakość życia – na podstawie odpowiednich dla schorzenia skali (ED-5Q), e) data zgonu, f) data zakończenia leczenia; 4) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie
--	--	---

Za brak skuteczności leczenia danym lekiem, uzasadniający zakończenie leczenia, przyjmuje się wystąpienie 2 ciężkich rzutów, występujących w odstępie co najmniej 30 dni, po minimum 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Ciężki rzut definiowany jest jako rzut powodujący wzrost EDSS o minimum 2 pkt. d) pacjenci z wejściowym EDSS od 7,0 do 8,0: Za brak skuteczności leczenia danym lekiem, uzasadniający zakończenie leczenia, przyjmuje się wystąpienie rzutu po minimum 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, skutkującego wzrostem EDSS do 8,5 lub powyżej. 2) EDSS 8,5 lub więcej; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 4) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia; 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów, w szczególności dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. 8. Zmiana leczenia Zmiana leku możliwa jest po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pacjentów ze Spektrum Zapalenia Nerwów Wzrokowych i Rdzenia Kręgowego. Dopuszcza się możliwość zamiany na inny lek w ramach programu, w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania leku. Pacjenci spełniający kryteria wyłączenia – pkt. 3. od 1) do 6) mają możliwość jednorazowej zmiany leczenia na inny lek w ramach programu lekowego, przy czym spełnione są kryteria kwalifikacji do nowej terapii na podstawie pkt. 1.		papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
---	--	--