



Rekomendacja nr 33/2025

z dnia 21 marca 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Briumvi (ublituksymab)

w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Briumvi (ublituksymab) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w nowej grupie limitowej po spełnieniu **dodatkowych warunków** objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych:

- 1) pogłębienie instrumentu podziału ryzyka w taki sposób, żeby koszty stosowania dożylnego ublituksymabu nie przekraczały poziomu kosztów stosowania innej technologii o zbliżonym mechanizmie działania, czyli obniżenie kosztów z perspektywy płatnika publicznego o ok. 60%;
- 2) zawarcie dodatkowego instrumentu polegającego na zwrocie 100% nadwyżki całkowitej kwoty refundacji z tytułu ublituksymabu względem przyjętego maksymalnego poziomu finansowania (cap) w przedmiotowym programie, określonego na poziomie nie wyższym względem skorygowanego o warunek 1) oszacowania kosztów leku w maksymalnym wariancie analizy wpływu na budżet.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności wprowadzenia do refundacji w programie lekowym (PL) B.29 trzeciego przeciwciała skierowanego selektywnie przeciwko limfocytom z ekspresją antygenu CD20 ublituksymabu [UBL]. Oceniana technologia jest przeznaczona do podawania dożylnego. Populacją docelową są pacjenci dorośli z rzutowo-remisyjną postacią choroby [RRMS] w I linii leczenia. Pacjenci kwalifikowani do leczenia RRMS w I linii na tożsamy kryteriach włączenia poza przeciwciałami anti-CD20 – okrelizumabem podawanym dożylnie oraz ofatumumabem stosowanym podskórnym, mogą skorzystać z leczenia innymi technologiami podawanymi dożylnie, czyli interferonem beta-1a, interferonem beta-1b octanem glatirameru, peginterferonem beta-1a, jak również stosowanymi doustnie fumaranem dimetylu, teryflunomidem, ozanimodem, ponosimodem. Ponadto, aktualnie w procesie refundacyjnym jest procedowana podskórna postać okrelizumabu na tożsamy kryteriach populacyjnych jak

postać dożylna dostępna w PL B.29. Mając na względzie powyższe ocenia się, że populacja docelowa ma zaspokojone potrzeby zdrowotne.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na bezpośrednim porównaniu z teryflunomidem [TER] w randomizowanych badaniach ULTIMATE oraz pośrednich porównaniach z pozostałymi komparatorami w metaanalizie sieciowej. Biorąc pod uwagę dostępne dane można przyjąć, że UBL w zakresie głównego punktu oceny skuteczności jakim jest roczny wskaźnik rzutów [ARR], wykazuje istotną statystycznie przewagę względem interferonów, TER, octanu glatirameru oraz fumaranu dimetylu. Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów na przewagę w zakresie ARR względem innych anty-CD20, kladrybiny oraz modulatorów receptora sfingozyno-1-fosforanu (ponesimod, ozanimod). W żadnym z porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmniejszenia postępu niepełnosprawności. W porównaniu UBL z TER wykazano mniej korzystny profil bezpieczeństwa – wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych oraz częstsze przerywanie leczenia. Zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa względem innych biologicznych leków modyfikujących przebieg RRMS sugerują podobny profil. Podsumowując, w oparciu o dostępne dane oceniana technologia nie przynosi dodatkowych efektów zdrowotnych w analizowanym stanie klinicznym względem aktualnie dostępnych i finansowanych technologii o zbliżonym mechanizmie działania.

Analiza użyteczności kosztów zaktualizowana o pozyskane dane w zakresie rzeczywistych kosztów komparatorów sugeruje, że UBL byłby technologią droższą i mniej skuteczną od anty-CD20 oraz droższą i skuteczniejszą względem pozostałych technologii alternatywnych. Jedynie względem dwóch technologii wykazano efektywność kosztową. Ograniczeniem wnioskowania analizy ekonomicznej wnioskodawcy było przede wszystkim przyjęcie danych kosztowych na podstawie dostępnych powszechnie źródeł danych ([REDACTED]). Wskazuje się również na przyjęte założenie dotyczące braku sekwencyjności terapii modulującej przebieg stwardnienia rozsianego – założono, że po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych pacjent poddawany jest wyłącznie opiece wspomagającej, co nie odpowiada rzeczywistej praktyce. Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji uległyby wzrostowi o ponad [REDACTED] zł. Należy jednak mieć na uwadze, że modelowanie faktycznego rynku substancji w dynamicznie zmieniającym się programie B.29 wiąże się ze znacznym ograniczeniem wnioskowania.

Odnaleziono dwa dokumenty zagranicznych agencji HTA. W opinii brytyjskiej instytucji NICE 2024 wskazano, że UBL jest bardziej skuteczny w zmniejszaniu liczby nawrotów niż TER, jednak nie został bezpośrednio porównany z okrelizumabem i ofatumumabem. Według niemieckiej G-Ba 2024 oceniania terapia nie wykazuje dodatkowych korzyści w stosunku do zastosowanych komparatorów. Oceniana technologia jest finansowana w trzech na 30 wskazanych krajach UE i EFTA.

Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne poszerzenie portfolio leków dostępnych w programie leczenia stwardnienia rozsianego, jednak mając na uwadze w szczególności brak przewagi w zakresie skuteczności względem finansowanych przeciwnia z grupy anty-CD20 oraz wysokie koszty leczenia ublituksymabem, rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Briumvi po spełnieniu dodatkowych warunków wskazanych w sentencji, tj. w zakresie znaczącej poprawy warunków finansowych.

Przedmiot wniosku

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

- Briumvi (ublituksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg/6 ml, 1 fiolka, kod GTIN: 08436027472384, cena zbytu netto: ██████████ zł;

w ramach programu lekowego: B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wieloogniskowym i rozsiałym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów. Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą neurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób. Wyróżnia się następujące postacie kliniczne stwardnienia rozsianego: rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (RRMS); wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (SPMS); pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (PPMS); postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (PRMS).

Zazwyczaj SM diagnozowane jest u osób między 20. a 40. rokiem życia. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Zgodnie z danymi Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsiałym przygotowanego przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008, współczynnik chorobowości wynosi około 150 na 100 000 osób. Wskazuje to, iż w Polsce SM występuje u ok 60 tys. osób. Oszacowanie potwierdzają dane z raportu Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (MSIF), zaś według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce szacunkowo żyje ok. 45 tys. chorych na SM.

W programach lekowych (PL) właściwych dla stwardnienia rozsianego, dla okresu danych między styczniem 2014 a czerwcem 2024 leczonych było łącznie 28 428 pacjentów. Kobiety stanowiły 69%. Średni wiek pacjenta ze stwardnieniem rozsianym leczonego w programach lekowych wyniósł 40 lat.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych (w szczególności kryteria włączenia pacjentów określone w treści programu B.29) za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazuje się:

- technologie podawane dożylnie:
 - okrelizumab, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru;
- technologie podawane podskórnice:
 - ofatumumab;
- technologie podawane doustnie:
 - fumaran dimetylu, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, kładrybina.

Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę był zasadny i pełny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ublituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym selektywnie przeciwko komórkom z ekspresją antygenu CD20. CD20 jest powierzchniowym antygenem znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci, który nie podlega ekspresji na limfoidalnych komórkach macierzystych ani komórkach plazmatycznych. Wiązanie ublituksymabu

do CD20 indukuje lizę limfocytów B CD20+, głównie poprzez cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał i w mniejszym stopniu poprzez cytotoksyczność zależną od dopełniacza. Ze względu na swoisty wzór glikozylacji regionu Fc ublituksymab wykazuje zwiększone powinowactwo do FcγRIIIa (CD16) i zależną od przeciwciał cytolizę komórkową wobec limfocytów B.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Briumvi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo UBL w leczeniu pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku. Do analizy klinicznej włączono badania randomizowane ULTIMATE I i II oraz wyniki metaanalizy sieciowej Samjoo 2023.

Skrótowa charakterystyka badań RCT: randomizowane, podwójnie zaślepione (technika double-dummy – UBL podawany dożylnie, TER podawany doustnie, zaślepienie wzajemne placebo), wieloośrodkowe (łącznie 104 ośrodki w 10 krajach, w tym w Polsce), przeprowadzone w układzie grup równoległych, 1 094 pacjentów (546 UBL; 548 TER);

	UBL	TER
okres interwencji	95 tyg.	95 tyg.
wiek	35 lat	37 lat
odsetek kobiet	63%	65%
średnia EDSS wyjściowa	2,9	3,0
stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby	45%	42%

Włączone do analizy badanie RCT zostało ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane.

Skrótowa charakterystyka przeglądu systematycznego Samjoo 2023 – przegląd sporządzony celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków modyfikujących przebieg rzutowej postaci stwardnienia rozsianego – metaanaliza sieciowa. W metaanalizie uwzględniono wyniki 41 badań, z których w 39 raportowano średnioroczny wskaźnik rzutów, ponadto w 28 3-miesięczną progresję niepełnosprawności, a w 25 progresję 6-miesięczną.

Jakość metodologiczna analizowanego przeglądu systematycznego Samjoo 2023 została oceniona z wykorzystaniem skali AMSTAR 2 jako umiarkowana. Częściowe spełnienie kryteriów zostało odnotowane w przypadku kompleksowości strategii wyszukiwania literatury, listy wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia. Nie przedyskutowano wpływu na końcowe wyniki przeglądu prawdopodobieństwa błędu publikacji.

Zgodnie z obowiązującym opisem programu lekowego B.29 podstawą wyłączenia pacjenta z leczenia jest brak skuteczności definiowany jest jako wystąpienie 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2. W związku z powyższym w rekomendacji przedstawiono wyniki referujące do punktu końcowego rocznego wskaźnika rzutów. Uzupełniająco przedstawiono dane dla progresji niepełnosprawności, rozumianej jako klinicznie istotny punkt końcowy.

Skuteczność

Roczny wskaźnik rzutu choroby

- Porównanie bezpośrednie z TER [RR (95% CI)]:
 - ULTIMATE I; 0,41 (0,27; 0,62); istotność statystyczna;
 - ULTIMATE II; 0,51 (0,33; 0,78); istotność statystyczna;
- porównanie pośrednie UBL względem komparatora [RR (95% CrI)]:
 - ofatumumab 1,03 (0,69; 1,54); brak istotności statystycznej;
 - okrelizumab 0,90 (0,58; 1,43); brak istotności statystycznej;
 - kladrybina 0,73 (0,44; 1,19); brak istotności statystycznej;
 - ozanimod 0,71 (0,45; 1,15); brak istotności statystycznej;
 - ponesimod 0,66 (0,42; 1,01); brak istotności statystycznej;
 - fumaran dimetylu 0,61 (0,40; 0,94); istotność statystyczna;
 - octan glatirameru (20 mg) 0,48 (0,33; 0,72); istotność statystyczna;
 - interferon beta-1a (s.c.) 0,48 (0,33; 0,71); istotność statystyczna;
 - octan glatirameru (40 mg) 0,47 (0,29; 0,76); istotność statystyczna;
 - teryflunomid 0,46 (0,33; 0,63); istotność statystyczna;
 - interferon beta-1b 0,43 (0,28; 0,63); istotność statystyczna;
 - interferon beta-1a (i.m.) 0,40 (0,27; 0,60); istotność statystyczna.

3-miesięczna kliniczna progresja niepełnosprawności (3mCDP)

- Porównanie bezpośrednie z TER [HR (95% CI)]:
 - ULTIMATE I i II analiza zbiorcza; 0,84 (0,50; 1,41); brak istotności statystycznej;
- porównanie pośrednie UBL względem komparatora [HR (95% CrI)]:
 - okrelizumab 1,47 (0,68; 3,23); brak istotności statystycznej;
 - ofatumumab 1,30 (0,68; 2,38); brak istotności statystycznej;
 - ponesimod 1,02 (0,52; 1,96); brak istotności statystycznej;
 - interferon beta-1a (s.c.) 0,89 (0,44; 1,81); brak istotności statystycznej;
 - fumaran dimetylu 0,88 (0,44; 1,73); brak istotności statystycznej;
 - kladrybina 0,87 (0,42; 1,80); brak istotności statystycznej;
 - teryflunomid 0,84 (0,48; 1,45); brak istotności statystycznej;
 - ozanimod 0,76 (0,35; 1,64); brak istotności statystycznej;
 - octan glatirameru (20 mg) 0,76 (0,38; 1,51); brak istotności statystycznej;
 - interferon beta-1b 0,74 (0,36; 1,51); brak istotności statystycznej;
 - interferon beta-1a (i.m.) 0,72 (0,37; 1,45); brak istotności statystycznej.

Bezpieczeństwo

Meta-analiza badań ULTIMATE I i II wykazała, że stosowanie UBL w porównaniu z TER w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, przez okres 96 tyg., wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia m.in.: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

(NNH=4); zaburzeń ze strony układu nerwowego ogółem (NNH=9), w tym: bólu głowy (NNH=13); limfopenii (NNH=11); nieprawidłowości w wynikach badań ogółem (NNH=12); zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia (NNH=13).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla częstości występowania m.in.: infekcji ogółem; zmęczenia, osłabienia; nowotworów złośliwych; zgonu.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W Analizie Weryfikacyjnej dodatkowo przedstawiono zestawienie profilu bezpieczeństwa ublituksymabu względem przyjętych komparatorów, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego w oparciu o dane przedstawione w metaanalizie ICER 2023. Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych [% SAE] oraz odsetek przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [% DISC] dotyczył okresu 2 lat.

	% SAE	% DISC
• Ublituksymab	10,8%	4,2%
• Ofatumumab	9,1%	5,7%
• Okrelizumab	6,9%	3,5%
• Fumaran dimetylu	17,6%	14,2%
• Ozanimod	6,5%	3,0%
• Ponesimod	8,7%	8,7%
• Teryflunomid	15,9%	10,9%

ChPL Briumvi

Najważniejszymi i najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją (45,3%) oraz zakażenia (55,8%).

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

Ograniczenia oceny klinicznej

- Jako główne ograniczenie analizy klinicznej należy wskazać, że na czas oceny identyfikowano ograniczoną liczbę doniesień raportujących skuteczność ublituksymabu. Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z innymi lekami o zbliżonym mechanizmie działania – okrelizumab, ofatumumab.
- Brak dostępnych danych długookresowych uniemożliwia ocenę utrzymywania się skuteczności terapii, co ma szczególne znaczenie w przypadku stwardnienia rozsianego – powolnie rozwijającej się, nieuleczalnej choroby.
- Brak opublikowanych wyników badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 zł).

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

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (64 lata), z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz dodatkowo przedstawiono perspektywę wspólną i społeczną. Porównano ublituksymab względem ofatumumabu, okrelizumabu, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, ozanimodu, ponesimodu, kladrybiny. Uwzględniono koszty leków, podania, diagnostyki, monitorowania, opieki wspomagającej, leczenia rzutu choroby i działań niepożądanych.

Wyniki analizy podstawowej

Oszacowano, że z perspektywy płatnika, z RSS, stosowanie UBL jest:

- droższe i mniej skuteczne względem:
 - ofatumumabu; -0,19 QALY; progowa CZN ██████████ zł;
- tańsze i mniej skuteczne względem:
 - okrelizumabu; -0,12 QALY; CZN ██████████ zł;
- droższe i skuteczniejsze względem:
 - ozanimodu; +2,48 QALY; ICUR ██████████ zł/QALY; CZN ██████████ zł;
 - interferonu beta-1a (Rebif); +1,68 QALY; ICUR ██████████ zł/QALY; CZN ██████████ zł;
 - peginterferonu beta-1a; +1,29 QALY; ICUR ██████████ zł/QALY; CZN ██████████ zł;
 - interferonu beta-1a (Avonex); +1,29 QALY; ICUR ██████████ zł/QALY; CZN ██████████ zł;
 - interferonu beta-1b; +1,29 QALY; ICUR ██████████ zł/QALY; CZN ██████████ zł;
 - ponesimodu; +0,90 QALY; ICUR ██████████ zł/QALY; CZN ██████████ zł;
 - teryflunomidu; +1,56 QALY; ICUR ██████████ zł/QALY; CZN ██████████ zł;
 - octanu glatirameru; +1,62 QALY; ICUR ██████████ zł/QALY; CZN ██████████ zł;
 - fumaranu dimetylu; +1,05 QALY; ICUR ██████████ zł/QALY; CZN ██████████ zł;
 - kladrybiny; +1,10 QALY; ICUR ██████████ zł/QALY; CZN ██████████ zł.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano 68 scenariuszy dla alternatywnych danych o skuteczności, ryzyka dyskontynuacji lub źródeł danych kosztowych. W przypadku każdego z analizowanych komparatorów doszło do zmiany wnioskowania. Rozpiętość wyników sięgała kilkunastokrotnego przekroczenia wartości ustawowej progu opłacalności.

W analizie probabilistycznej odsetek prawdopodobieństwa efektywności kosztowej w żadnym z porównań nie przekroczył 70%.

Obliczenia Agencji

Biorąc pod uwagę informacje z decyzji refundacyjnych dla komparatorów przeprowadzono reanalizę zmieniając dane kosztowe w modelu dostarczonej przez wnioskodawcę. W przypadku okrelizumabu doszło do zmiany wnioskowania, dla pozostałych komparatorów nie odnotowano zmiany wnioskowania.

Oszacowano, że z perspektywy płatnika, z RSS, stosowanie UBL jest:

- droższe i mniej skuteczne względem:
 - ofatumumabu; -0,19 QALY; progowa CZN ██████ zł;
 - okrelizumabu; -0,12 QALY; CZN ██████ zł;
- droższe i skuteczniejsze względem:
 - ozanimodu; +2,48 QALY; ICUR ██████ zł/QALY; CZN ██████ zł;
 - interferonu beta-1a (Rebif); +1,68 QALY; ICUR ██████ zł/QALY; CZN ██████ zł;
 - peginterferonu beta-1a; +1,29 QALY; ICUR ██████ zł/QALY; CZN ██████ zł;
 - interferonu beta-1a (Avonex); +1,29 QALY; ICUR ██████ zł/QALY; CZN ██████ zł;
 - interferonu beta-1b; +1,29 QALY; ICUR ██████ zł/QALY; CZN ██████ zł;
 - teryflunomidu; +1,56 QALY; ICUR ██████ zł/QALY; CZN ██████ zł;
 - octanu glatirameru; +1,62 QALY; ICUR ██████ zł/QALY; CZN ██████ zł;
 - fumaranu dimetylu; +1,05 QALY; ICUR ██████ zł/QALY; CZN ██████ zł;
 - ponesimodu; +0,90 QALY; ICUR ██████ zł/QALY; CZN ██████ zł;
 - kladrybiny; +1,10 QALY; ICUR ██████ zł/QALY; CZN ██████ zł.

Ograniczenia oceny ekonomicznej

Ograniczeniem wnioskowania analizy ekonomicznej jest przede wszystkim przyjęcie danych kosztowych na podstawie dostępnych powszechnie źródeł danych (część komparatorów ma zawarte dodatkowe instrumenty obniżające koszty terapii). Wskazuje się również na przyjęte założenie dotyczące braku sekwencyjności terapii modulującej przebieg stwardnienia rozsianego – założono, że po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych pacjent poddawany jest wyłącznie opiece wspomagającej, co nie odpowiada rzeczywistej praktyce. Praktyka kliniczna związana z prowadzeniem terapii pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w programie B.29 zakłada wykorzystanie wielu opcji terapeutycznych, zarówno pierwszoliniowych jak i drugoliniowych.

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

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

W związku z wykazaniem wyższości w badaniu RCT dla UBL względem jednego z refundowanych komparatorów – TER, nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji

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

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

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

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

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

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

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

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

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

- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w I roku,
- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Briumvi może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] ([redacted]) mln zł w I roku,
- [redacted] ([redacted]) mln zł w II roku refundacji.

Koszty leku wyniosą [redacted] zł i [redacted] zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości, w której uwzględniono alternatywne założenia dotyczące liczebności populacji (docelowego rozpowszechnienie UBL na podstawie krzywej innych substancji czynnych) oraz kosztów nie wykazały zmiany wnioskowania w zakresie uzyskiwanych wyników (zwiększenie wydatków płatnika).

Obliczenia Agencji

Analogicznie jak w przypadku analizy ekonomicznej przeprowadzono reanalizę zmieniając dane kosztowe w modelu dostarczonej przez wnioskodawcę. Nie odnotowano zmiany wnioskowania, niemniej wynik inkrementalny wzrósł.

Wyniki reanalizy z RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Briumvi może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] mln zł w I roku,
- [redacted] mln zł w II roku refundacji.

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Modelowanie faktycznego rynku substancji w dynamicznie zmieniającym się programie B.29 wiąże się ze znacznym ograniczeniem wnioskowania. W szczególności poprzez wzgląd na sytuację refundowanego od listopada 2022 roku ofatumumabu. Również jest to technologia anty-CD20, z tym, że do podawania podskórnego, w przypadku której zaobserwowano znaczące przejęcie udziałów w całym programie (osiągnięto 14% udziałów w ciągu pierwszego roku refundacji – druga najczęściej stosowana opcja terapeutyczna w 2023 roku, 3 237 z 23 289 pacjentów).

Należy mieć także na uwadze, że zgodnie z brzmieniem art. 11 ust 3a ustawy o refundacji okres obowiązywania decyzji administracyjnej o objęciu refundacją nie może przekraczać terminu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej, o którym mowa w art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, lub ochrony wynikającej z patentu, w zależności od tego, co nastąpi jako pierwsze. Zgodnie z informacjami ze strony internetowej Urzędu Patentowego Rzeczypospolitej Polskiej¹, w przypadku produktu leczniczego Briumvi termin wygaśnięcia patentu podstawowego upływa z dniem 14 grudnia 2025 r.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zidentyfikowano niespójność pomiędzy załącznikiem do wniosku refundacyjnego a implementacją w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet.

Zasadne jest pogłębienie instrumentu podziału ryzyka obniżającego koszty stosowania ublituksymabu, co najmniej do poziomu najtańszego przeciwciała anty-CD20.

Ponadto z uwagi na niepewność w zakresie wielkości dodatkowych wydatków płatnika publicznego zasadne jest zawarcie dodatkowego instrumentu polegającego na zwrocie nadwyżki całkowitej kwoty refundacji ublituksymabu względem przyjętego maksymalnego poziomu finansowania (cap) w przedmiotowym programie.

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis oraz The European Academy of Neurology (MENACTRIMS 2023);

W wytycznych przedstawiono informację, że ublituksymab jest zalecaną opcją terapeutyczną w leczeniu choroby o wysokiej aktywności oraz postaci agresywnej, szybko postępującej jako opcja

¹ <https://ewyszukiwarka.pue.uprp.gov.pl/search/pwp-details/DPO.0814>

pierwszego wyboru oraz jako opcja drugoliniowa dla wszystkich pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na uprzednio stosowane leczenie.

Pozostałe dokumenty przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwa dokumenty zagranicznych agencji HTA. W opinii brytyjskiej instytucji NICE 2024 wskazano, że UBL jest bardziej skuteczny w zmniejszaniu liczby nawrotów niż TER, jednak nie został bezpośrednio porównany z okrelizumabem i ofatumumabem. Według niemieckiej G-Ba 2024 oceniając terapia nie wykazuje dodatkowych korzyści w stosunku do zastosowanych komparatorów.

Oceniana technologia jest finansowana w 3 na 30 wskazanych krajach UE i EFTA.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2024 r. (znak pisma: PLR.4500.3639.2024.14.JWI) w sprawie oceny leku:

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

w ramach programu lekowego: B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 33/2025 z dnia 17 marca 2025 roku w sprawie oceny leku Briumvi (ublituksymab) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2025 z dnia 17 marca 2025 roku w sprawie oceny leku Briumvi (ublituksymab) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” .
2. Raport nr OT.423.1.78.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Briumvi (ublituksymab) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 6 marca 2025 r.