

Rekomendacja nr 58/2025 z dnia 13 maja 2025 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Uplizna (inebilizumab) w ramach programu lekowego
B.138.FM „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych
i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Uplizna (inebilizumab) w ramach programu lekowego B.138.FM „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)” z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w nowej grupie limitowej po spełnieniu **dodatkowego warunku** objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, czyli pogłębienia instrumentu podziału ryzyka poprzez obniżenie ceny leku z perspektywy płatnika publicznego o co najmniej 5%.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności wprowadzenia do refundacji w programie lekowym [PL] B.138 inebilizumabu [IBZ] – przeciwciała anty-CD19, czyli antygenów obecnych na powierzchni limfocytów B. Uważa się, że limfocyty B odgrywają kluczową rolę w patogenezie NMOSD. Oceniana technologia jest przeznaczona do podawania dożylnego, jako monoterapia. Populację docelową stanowią pacjenci dorośli z NMOSD, którzy nie byli uprzednio leczeni lub minął określony czas od wcześniejszego leczenia. W programie lekowym B.138 pacjenci mają aktualnie dostępne leczenie satralizumabem [SAT]. Kryteria kwalifikacji IBZ do PL są zbliżone do podawanego podskórnie SAT. Różnica polega na wyjściowym stanie sprawności – do IBZ mogą być kwalifikowani pacjenci w gorszym stanie w skali EDSS względem SAT (0-8 vs 0-6,5). W zakresie wieku kryteria dla IBZ są węższe, SAT można stosować od 12 r.ż. Ze względu na mechanizm działania zróżnicowane są warunki dotyczące uprzednio stosowanego leczenia. Ponadto, ze względu na charakterystykę (terapia dożylna), stosowanie IBZ jest bardziej angażujące dla zasobów systemu opieki zdrowotnej.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na pośrednim porównaniu względem SAT. Dla punktu końcowego związanego z pogorszeniem sprawności wg EDSS (główny punkt końcowy uwzględniony w PL) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównania IBZ vs SAT. Biorąc pod uwagę dostępne dane można przyjąć, że IBZ nie dostarcza dodatkowych efektów zdrowotnych względem aktualnie finansowanej technologii.

Wnioskodawca przedstawił oszacowania, w których oceniana technologia byłaby dominująca (tańsza i skuteczniejsza) i efektywna kosztowo względem satralizumabu. Analiza użyteczności kosztów dostarczona przez wnioskodawcę wiązała się ze znacznymi ograniczeniami metodologicznymi m.in. związanymi z naliczaniem użyteczności w sytuacji zmiany leczenia, stwierdzono również nieprawidłowości w zakresie przeliczenia cen netto na ceny hurtowe brutto w związku z czym przeprowadzono reanalizę. Oszacowania Agencji w oparciu o dane w zakresie rzeczywistych kosztów komparatorów oraz brak uwzględnienia założeń związanych ze zmianą leczenia zmieniają wnioskowanie i wskazują na brak efektywności kosztowej. Mając na względzie obliczenia Agencji wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji uległyby wzrostowi o ok. [REDACTED] zł. Należy jednak mieć na uwadze, że wnioskowanie dotyczące

wpływu na budżet jest ograniczenie przez niepewność w zakresie przyszłej liczebności populacji ogółem oraz przejmowaniu udziałów SAT przez IBZ.

Odnaleziono trzy dokumenty zagranicznych agencji HTA dotyczących oceny zasadności finansowania leku. W dwóch pozytywnych CADTH 2024 i HAS 2023 zwraca się głównie uwagę na skuteczność IBZ w porównaniu do placebo. W przypadku negatywnej oceny G-Ba 2023 wskazano na brak danych dotyczących śmiertelności, zachorowalności, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz skutków ubocznych stosowania IBZ.

Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, mając na uwadze wszystkie powyższe aspekty, w szczególności brak różnic w skuteczności klinicznej, a przy tym wyższe koszty leczenia niż aktualnie stosowana technologia lekowa, uważa za zasadne finansowanie inebilizumabu po spełnieniu warunku przedstawionego w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Uplizna (inebilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 3 fiol., GTIN: 05397163001322, cena zbytu netto: [REDACTED] zł; w ramach programu lekowego: B.138.FM „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego [NMOSD] to rzadkie, ciężkie, autoimmunologiczne zaburzenia funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego o charakterze zapalno–demielinizacyjnym. Dowody sugerują, że 60%-90% pacjentów z NMOSD będzie seropozytywnych względem immunoglobuliny G anty-akwaporyny-4 (AQP4-IgG). Obecność przeciwciał anty-AQP4 stanowi swoistą podstawę do rozróżnienia tej jednostki chorobowej ze stwardnieniem rozsianym, z którym do niedawna NMOSD było utożsamiane. Przebieg NMOSD najczęściej cechuje się występowaniem ciężkich rzutów choroby, które prowadzą do postępującej i nieodwracalnej niepełnosprawności. Powikłaniem choroby jest ciężki, uporczywy ból neuropatyczny, przy czym około połowa pacjentów odczuwa silny ból, który poważnie wpływa na ich jakość życia. Częstsze rzuty choroby są skorelowane z obecnością w surowicy krwi wysokiego miana przeciwciał przeciwko akwaporynie 4.

W programie lekowym B.138, dla okresu danych między marcem 2023 a czerwcem 2024 leczonych było łącznie 110 pacjentów. Kobiety stanowiły 95%. Średni wiek pacjenta wyniósł 48 lat.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych komparatorem dla wnioskowanej technologii jest satralizumab [STZ].

Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę uznano za zasadny i pełny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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 oraz fagocytozę zależnych od przeciwciał. 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 antygeny, interakcję między limfocytami B i T oraz wytwarzanie mediatorów zapalnych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Uplizna jest wskazana do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z NMOSD, którzy są seropozytywni wobec przeciwciał przeciw

akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo IBZ w leczeniu pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku względem STZ w porównaniu pośrednim metodą Buchera. Wzięto pod uwagę kryterium włączenia ograniczające analizę do populacji z obecnością AQP4-IgG+. Po stronie interwencji włączono dane z badania RCT N-MOMentum (197 dni fazy zaślepienia). Dane dla komparatora pochodziły z badania RCT SAKuraStar.

Włączone do analizy RCT zostały ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane – N-MOMentum oraz pewne ryzyko błędu – SAKuraStar. Powodem obniżenia oceny były zastrzeżenia związane z odstępstwami od zaplanowanej interwencji oraz pomiaru punktu końcowego.

Zgodnie z obowiązującym opisem programu lekowego B.138 podstawą wyłączenia pacjenta z leczenia jest brak efektu leczenia weryfikowanego po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Za brak skuteczności leczenia, uzasadniający zakończenie leczenia, przyjmuje się wystąpienie 2 ciężkich rzutów. Ciężki rzut definiowany jest jako rzut powodujący wzrost EDSS o minimum 2 pkt. W związku z powyższym w rekomendacji przedstawiono wyniki referujące do zmiany sprawności w skali EDSS.

Szczegółowe opisy badań zostały przedstawione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy oraz w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Skuteczność

Odsetek chorych, u których doszło do pogorszenia sprawności w skali EDSS [OR (95% CI)]

- IBZ vs STZ: 0,87 (0,24; 3,14) brak istotności statystycznej;
 - IBZ vs PLC: 0,37 (0,18; 0,76) istotność statystyczna;
 - STZ vs PLC: 0,40 (0,14; 1,17) brak istotności statystycznej.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych oraz opisy przypadków zostały przedstawione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy oraz w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Bezpieczeństwo

W porównaniu pośrednim IBZ vs STZ istotne statystycznie różnice wykazano w częstości występowania świądu (OR 0,01; 95% CI 0,00; 0,43) i bólu kończyn (OR 0,04; 95% CI 0,01; 0,68). Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy między interwencjami. W badaniach nie zaobserwowano zgonów. Zdarzenia niepożądane ogółem w tym ciężkie rzadziej występowały w grupie IBZ, natomiast częściej występowały zdarzenia skutkujące przerwaniem leczenia, wyniki nie były istotne statystycznie.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Uplizna

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zakażenie dróg moczowych (26,2%), zapalenie nosogardzieli (20,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,6), ból stawów (17,3%) oraz ból pleców (13,8%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było pojawienie się zakażenia (11,1%) [w tym dróg moczowych (4,0%)] zapalenie płuc (1,8%) oraz NMOSD (1,8%).

RWD Enspryng – Raport efektywności TLI

Pomimo ograniczeń metodycznych badania dla satralizumabu zgłaszanych już na etapie rejestracji w badaniu efektywności praktycznej w warunkach polskich na grupie 60 pacjentów wykazano, że pacjenci leczeni w ramach programu lekowego uzyskali wyniki nie gorsze niż uczestnicy badania rejestracyjnego. Według danych SMPT, jedynie u jednego pacjenta zareportowano wystąpienie rzutu choroby, co oznacza, że na dzień odcięcia danych (28.06.2024 r.) 59 z 60 pacjentów (98%),

którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, pozostało wolnych od rzutu choroby. Mediana okresu obserwacji wyniosła ok. 29 (zakres: 5; 57) tygodni.

Ograniczenia oceny klinicznej

- Jako główne ograniczenie analizy klinicznej należy wskazać brak bezpośrednich porównań z alternatywną technologią oraz niskiej wiarygodności i jakości porównania pośrednie. Odnotowano znaczącą heterogeniczność zarówno metodyczną jak i kliniczną w badaniach randomizowanych dla interwencji i komparatora.
- Brak dostępnych danych długookresowych uniemożliwia ocenę utrzymywania się skuteczności jak również bezpieczeństwa terapii, co ma szczególne znaczenie w przypadku analizowanego problemu zdrowotnego jakim jest NMOSD – przewlekła i nieuleczalna choroba.
- Zidentyfikowano nieliczne i niskiej jakości doniesienia przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (wyłącznie opis serii przypadków).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (75 lat), z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) względem STZ. Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania, leczenia stanów klinicznych takich jak choroba stabilna, atak NMOSD oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy podstawowej

Oszacowano, że z uwzględnieniem RSS, z perspektywy płatnika, stosowanie IBZ jest tańsze i skuteczniejsze względem STZ: +0,37 QALY; ICUR dominacja; progowa CZN: [REDACTED] zł. W analizie probabilistycznej odsetek prawdopodobieństwa efektywności kosztowej względem STZ wyniósł [REDACTED] %.

Obliczenia Agencji

Biorąc pod uwagę informacje z decyzji refundacyjnej dla komparatora oraz fakt, że założenia dotyczące zmiany terapii wydają się mało wiarygodne przeprowadzono reanalizę zmieniając dane kosztowe w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę i modyfikując założenia. Doszło do zmiany wnioskowania, oceniana technologia nie jest efektywna kosztowo. W wyniku reanalizy odnotowano, że stosowanie IBZ jest droższe i skuteczniejsze względem STZ: +0,37 QALY; ICUR [REDACTED] zł/QALY; progowa CZN: [REDACTED] zł. W analizie probabilistycznej odsetek prawdopodobieństwa efektywności kosztowej względem STZ wyniósł [REDACTED] %.

Roczny koszt stosowania wyniósł [REDACTED] zł dla IBZ oraz [REDACTED] zł dla SAT.

Ograniczenia oceny ekonomicznej

- Zidentyfikowano liczne zastrzeżenia dotyczące konstrukcji modelu przedstawionego przez wnioskodawcę, w szczególności założenia związane ze zmianą leczenia. Pomimo przejścia na inną aktywną terapię nie zakładano zmian w zakresie użyteczności.
- Istotnym ograniczeniem analizy ekonomicznej są dane wejściowe dotyczące skuteczności klinicznej i ich ekstrapolacja na zdecydowanie dłuższy okres. Nie ma aktualnie danych dotyczących długoterminowej skuteczności, utrzymywania się lub zanikania skuteczności oraz compliance pacjentów w rzeczywistej praktyce.

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.)

W związku z brakiem wykazanej wyższości w badaniu RCT zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania ocenianej technologii nie byłby

wyższy niż koszt stosowania komparatora wyniosła [REDACTED] zł. Zgodnie z oszacowaniami Agencji cena ta wyniosła [REDACTED] zł.

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

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 wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Uplizna może wiązać się ze:

- zmniejszeniem wydatków płatnika publicznego w I roku o ok. [REDACTED] mln zł;
- zwiększeniem wydatków płatnika w kolejnym roku o [REDACTED] mln zł.

Koszty leku w wariantach prawdopodobnym wyniosą [REDACTED] zł i [REDACTED] zł odpowiednio w I i II roku.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w 8 scenariuszach, w której uwzględniono alternatywne założenia wykazały zmianę wnioskowania w zakresie uzyskiwanych wyników dla dalszych, mniej wiarygodnych modelowanych lat refundacji.

Obliczenia Agencji

Analogicznie jak w przypadku analizy ekonomicznej przeprowadzono reanalizę zmieniając dane w modelu dostarczone przez wnioskodawcę. Odnotowano zmianę wnioskowania, czyli wzrost wydatków płatnika we wszystkich latach. Reanaliza wykazała inkrementalny wpływ na budżet rządu:

- [REDACTED] mln zł w I roku,
- [REDACTED] mln zł w II roku.

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Modelowanie udziałów technologii zostało przeprowadzone w oparciu o opinie ekspertów. Co do zasady nie ma lepszych źródeł informacji w tym zakresie, niemniej są to założenia cechujące się znacznym ograniczeniem. Zważywszy na aktualną liczebność pacjentów korzystających z satralizumabu w ciągu półtora roku refundacji, oszacowania należy uznać za konserwatywne.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na fakt braku udowodnionej przewagi w zakresie skuteczności klinicznej względem satralizumabu zasadne jest pogłębienie instrumentu podziału ryzyka obniżającego koszty stosowania inebilizumabu, w taki sposób, żeby nie były wyższe niż koszty komparatora. Dodatkowo mając na względzie fakt niepewności związanych ze spodziewaną wielkością populacji uzasadnionym działaniem byłoby również podjęcie instrumentu zabezpieczającego maksymalne wydatki płatnika z tytułu ocenianej technologii.

Ponadto Prezes Agencji wskazuje, że dodatkowe koszty związane z podaniem inebilizumabu mogłyby być przeniesione na rzecz wnioskodawcy. Koszty te rozumiane są jako badania diagnostyczne: ilościowe oznaczenie stężenia immunoglobulin w surowicy, oznaczenie liczby limfocytów B oraz koszty wymaganej premedykacji zapobiegającej reakcjom związanym z infuzją.

Należy również mieć na uwadze, że w sytuacji rozważania podjęcia instrumentu polegającego na zabezpieczeniu maksymalnych wydatków płatnika typu CAP istotne może być uwzględnienie wszystkich opcji terapeutycznych finansowanych w programie B.138.

Uwagi do programu lekowego

Uwagę zwraca fakt zaistniałych rozbieżności w zakresie brzmienia programu lekowego stanowiącego załącznik do wniosku refundacyjnego oraz załączonego do zlecenia, szczególnie w zakresie możliwości

zmiany leczenia. W opinii Agencji zmiana leczenia powinna być możliwa po uzyskaniu zgody właściwego zespołu koordynacyjnego przede wszystkim w sytuacji braku skuteczności leczenia. Aktualnie występuje niespójność w zakresie możliwości zmiany leczenia. W opisie wskazano, że możliwość zmiany leczenia mają pacjenci spełniający kryteria określone w punkcie 3.1-6, włączając w to pacjentów z EDSS $\geq 8,5$ (pkt. 3.2). Zważywszy na kryteria włączenia określone w pkt 1. programu IBZ można włączyć u pacjentów z EDSS $< 8,0$, w związku z czym opis powinien być skorygowany. Pozostałe uwagi zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne polskie (PTN 2025) i niemieckie (NEMOS 2024), w leczeniu seropozytywnych pacjentów (AQP4-IgG+) z NMOSD, wymieniają terapię immunosupresyjną z wykorzystaniem azatiopryny, mykofenolanu mofetylu oraz glikokortykosteroidów. Wytyczne zalecają również leczenie z wykorzystaniem rytuksymabu, ekulizumabu, inebilizumabu oraz satralizumabu.

Odnaleziono trzy dokumenty zagranicznych agencji HTA dotyczące zasadności finansowania IBZ. W dwóch pozytywnych CADTH 2024 i HAS 2023 zwraca się głównie uwagę na skuteczność IBZ w porównaniu do placebo. W przypadku negatywnej oceny G-Ba 2023 wskazano na brak danych dotyczących śmiertelności, zachorowalności, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz skutków ubocznych stosowania IBZ.

Oceniana technologia jest w powszechnej refundacji w 6 na 30 wskazanych krajów UE i EFTA.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2025 z dnia 12 maja 2025 roku w sprawie oceny leku Uplizna (inebilizumabum) w ramach programu lekowego B.138.FM. „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”.
2. Raport nr OT.423.1.3.2025. „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; Data ukończenia: 29 kwietnia 2025 r.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15 stycznia 2025 r. (znak pisma: PLR.4500.3667.2024.14.JWI) w sprawie oceny leku: Uplizna (inebilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 3 fiolek, GTIN: 05397163001322; w ramach programu lekowego B.138.FM „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”, 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.