

---

# SPRAWOZDANIE Z PRZEBIEGU NEGOCJACJI REFUNDACYJNYCH

---

Produktu leczniczego **ENSPRYNG** (*satralizumabum*),  
we wskazaniu:  
Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i  
rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)



WARSZAWA, 26 WRZEŚNIA 2022 ROKU

## Wstęp

Komisja Ekonomiczna przeprowadziła negocjacje w sprawie ustalenia warunków refundacji produktu leczniczego **Enspryng (satralizumabum)**, we wskazaniu *Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)*. Negocjacje dotyczyły jednej prezentacji produktu leczniczego:

1. **Enspryng, Satralizumabum**, Roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 amp.-strzyk., GTIN 07613326032322,

Negocjacje odbyły się w dniach 9 sierpnia 2022 r., 16 sierpnia 2022 r. oraz 6 września 2022 r. Komisja działała kierując się zasadami gospodarności, rzetelności, obiektywizmu, legalizmu oraz równoważenia interesów świadczeniobiorców, wnioskodawców oraz płatnika świadczeń zdrowotnych. Pomimo przeprowadzenia trzech tur negocjacji, Komisja Ekonomiczna podjęła negatywną uchwałę w zakresie rekomendacji objęcia refundacją produktu leczniczego **Enspryng (satralizumabum)** na warunkach proponowanych przez wnioskodawcę.

Uchwała Komisji Ekonomicznej została podjęta z uwzględnieniem:

1. Opinii Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności;
2. Raportu AOTMiT dotyczącego oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 i opracowania analitycznego oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego nr 8/2022 z 2 lutego 2022 r. **Enspryng (satralizumabum)** we wskazaniu: *monoterapia lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (zespół Devic'a) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG)*;
3. Maksymalnej i minimalnej CZN uzyskanej w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki. Proponowana CZN we wniosku to \_\_\_\_\_ zł;
4. Maksymalnej i minimalnej CZN uzyskanej w poszczególnych krajach UE i EFTA w ramach finansowania ze środków publicznych w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki. We wniosku firma przekazała informacje o dostępności produktu w obrocie w czterech krajach UE i EFTA: \_\_\_\_\_ przy czym refundacji lek podlega \_\_\_\_\_ .  
W pozostałych krajach UE i EFTA produkt nie znajdował się w obrocie i nie podlegał refundacji;
5. Informacji o rabatach i upustach oraz porozumieniach cenowych w innych państwach UE i EFTA ujawnionych przez wnioskodawcę – \_\_\_\_\_
6. Kosztu terapii przy zastosowaniu wnioskowanego preparatu w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania w danym wskazaniu terapiami/technologiami medycznymi, w tym dostępnymi w Polsce;
7. Wpływu na budżet płatnika publicznego;
8. Wysokości proggu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca;
9. Programu lekowego *Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)*.

---

<sup>1</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 463, z późn. zm.).

# Podstawowe informacje o technologii leczniczej (za opracowaniem analitycznym AOTMiT 8/2022).

## CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy **Enspryng** (*satralizumabum*) stosowany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (zespół Devic'a) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4.

*Satralizumabum* stanowi rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobuliny G2 (IgG2), które wiąże się z rozpuszczalnym i związanym z błoną komórkową ludzkim receptorem IL-6 (IL-6R), zapobiegając w ten sposób dalszej sygnalizacji IL-6 za pośrednictwem tych receptorów. Stężenie IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy jest podwyższone w okresach aktywności choroby u pacjentów z NMO i NMOSD. Funkcje IL-6 są związane z patogenezą zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, np. z aktywacją limfocytów B, różnicowaniem limfocytów B do plazmoblastów i produkcją patologicznych autoprzeciwciał np. przeciwko AQP4 - białku kanału wodnego, ulegającym ekspresji w OUN głównie na astrocytach, aktywacją i różnicowaniem limfocytów Th17, hamowaniem limfocytów T regulatorowych i zmianami przepuszczalności bariery krew-mózg.

Lek został zarejestrowany 24 czerwca 2021 roku. Posiada status leku sierocego.

Zalecana dawka nasycająca wynosi 120 mg podawane podskórnie raz na dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0, druga dawka w tygodniu 2, a trzecia dawka w tygodniu 4). Następnie podawane są dawki podtrzymujące co 4 tygodnie (120 mg podawane podskórnie).

## OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, inaczej zwane chorobą Devic'a stanowi autoimmunologiczną chorobę ośrodkowego układu nerwowego mającą charakter zapalno-demielinizacyjny. Przez lata choroba Devic'a była mylona i utożsamiana jako jeden z wariantów stwardnienia rozsianego (MS).

Przebieg choroby należy uznać za ciężki. Śmiertelność po 5 latach od zdiagnozowania wynosi 25-30%. Po 7 latach trwania choroby połowie pacjentów dolega istotne zaburzenie funkcji ruchowych i większość z nich musi korzystać z wózka inwalidzkiego. Oprócz zaburzeń funkcji ruchowych pacjenci doznają szybkiej progresji zaburzeń widzenia. Po 5 latach choroby u 60-70% pacjentów występują ślepotą przynajmniej jednego oka.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi leczenie pacjentów z NMOSD z potwierdzoną obecnością AQP4-IgG oparte jest na stosowaniu w I linii rytuksymabu, azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu jak również ekulizumabu. U dzieci zaleca się leczenie immunoglobulinami. W II linii leczenia zalecane są jako kolejny krok, w zależności od pierwszego wyboru, terapie kombinowane po rytuksymacie: ekulizumab i tocilizumab, po ekulizumacie: rytuksymab i tocilizumab, po azatioprynie lub mykofenolanie mofetylu: rytuksymab i tocilizumab. W III linii leczenia wytyczne wymieniają terapie skojarzone lub plazmaferezę. Wszystkie terapie poza ekulizumabem stosowane są *off-label*.

Analiza Agencji nr 8/2022 wskazuje na stosowanie w Polsce leczenia immunosupresyjnego, tj. azatiopryny, mykofenolanu mofetylu, rytuksymabu w ramach procedury RDTL oraz immunoglobulin 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, M33.0, M33.1, M33.2). Ocenie Agencji nie poddano zastosowania ekulizumabu ani tocilizumabu w przedmiotowym wskazaniu.

Wskazanie nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT w zakresie możliwości zastosowania satralizumabu.

## WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Zapadalność na chorobę Devic'a wynosi 0,07-0,079 na 100 000 a chorobowość 1,04-1,09 na 100 000. Szacowana populacja pacjentów w Polsce wynosi od 27 do 30 osób rocznie, a liczba chorych od 397 do 416. Zgodnie z EPAR

**Enspryng** u 70-80% chorych występują przeciwciała przeciwko akwaporynie-4. Wg oszacowań analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przy założeniu podstawowej populacji 406 osób do leczenia satralizumabem będzie kwalifikować się 75% pacjentów ze względu na obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie-4. Wyniki oszacowań Agencji wskazują na szacowaną populację docelową w skali roku w ilości 305 pacjentów (min. 298-312) oraz ilość nowych przypadków z chorobą w roku: 20-23 pacjentów.

## JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania satralizumabu oceniono w dwóch kluczowych badaniach klinicznych fazy III u pacjentów z NMOSD (z rozpoznaniem z obecnością lub brakiem przeciwciał IgG przeciwko AQP4 lub z rozpoznaniem NMOSD z obecnością przeciwciał IgG przeciwko AQP4). Do badania BN40898 włączono pacjentów dorosłych i młodzież z NMOSD w wieku od 12 do 74 lat leczonych terapią immunosupresyjną w stałej dawce (IST), z co najmniej 2 rzutami choroby w ciągu ostatnich 2 lat poprzedzających wizytę screeningową (z co najmniej jednym rzutem w ciągu 12 miesięcy przed screeniowaniem) oraz z wynikiem na rozszerzonej skali niesprawności ruchowej (EDSS) wynoszącym od 0 do 6,5.

Do badania BN40900 włączono pacjentów dorosłych w wieku od 18 do 74 lat nieleczonych terapią immunosupresyjną, z co najmniej 1 rzutem lub pierwszym rzutem choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy poprzedzających wizytę przesiewową i EDSS wynoszącym od 0 do 6,5. Do obu badań włączono około 30% pacjentów z NMO z ujemnym statusem przeciwciał AQP4-IgG

U pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG ryzyko względne występowania potwierdzonego rzutu w badaniu BN40898 było zmniejszone o 79% (współczynnik ryzyka [ang. hazard ratio] HR [95% CI]: 0,21 [0,06–0,75]), a w badaniu BN40900 o 74% (HR [95% CI]: 0,26 [0,11–0,63]). Po połączeniu danych z badań BN40898 i BN40900 leczenie z użyciem satralizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z IS prowadziło do **75% redukcji ogólnego ryzyka** (HR [95% CI]: 0,25 [0,12–0,50]) u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG. W tygodniu 48. 85,7% pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG, którzy stosowali satralizumab w skojarzeniu z IST lub w monoterapii, oceniono jako wolnych od rzutu w porównaniu do 58,7% w grupie placebo. W tygodniu 96. 81,4% pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG, którzy stosowali satralizumab w skojarzeniu z IST lub w monoterapii, oceniono jako wolnych od rzutu w porównaniu do 47,2% w grupie placebo. Skuteczność nie była istotna u pacjentów z ujemnym statusem przeciwciał AQP4-IgG

Leczenie satralizumabem u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG **zmniejszyło roczny wskaźnik potwierdzonych rzutów (ARR) o 88%** (stosunek częstości [RR]=0,122; 95% CI: 0,027 - 0,546; p=0,0039) w badaniu BN40898 i **o 90%** (RR=0,096, 95% CI: 0,020 - 0,473; p=0,0086) w badaniu BN40900 w porównaniu z leczeniem placebo. W porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo **potrzeba zastosowania terapii doraźnej** (np. kortykosteroidów, dożylnego podania immunoglobulin i (lub) aferezy [w tym plazmaferezy lub wymiany osocza]) **była mniejsza** u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG leczonych satralizumabem o **61%** (iloraz szans [OR]=0,3930; 95% CI: 0,1343 - 1,1502; p=0,0883) w badaniu BN40898 i **o 74%** (OR = 0,2617; 95% CI: 0,0862 - 0,7943; p=0,0180) w badaniu BN40900. Leczenie satralizumabem u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG **zmniejszyło ryzyko wystąpienia ciężkiego rzutu** (definiowanego jako zwiększenie wyniku w skali EDSS o  $\geq 2$  punkty względem wcześniejszej oceny w skali EDSS) o **85%** (czas do ciężkiego potwierdzonego rzutu podczas podwójnie zaślepionego okresu badania; HR=0,15; 95% CI: 0,02 - 1,25; p=0,0441) w badaniu BN40898 i **o 79%** (HR=0,21; 95% CI: 0,05 - 0,91; p=0,0231) w badaniu BN40900 w porównaniu z leczeniem placebo.

## OCENA SIŁY INTERWENCJI

Siła interwencji przedmiotowej terapii była badana w dwóch badaniach fazy III, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo w układzie grup równoległych. Siłę interwencji badano zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi- terapia dodana.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do pierwszego nawrotu (nowy lub nasilający się objaw neurologiczny przypisywany zapaleniu nerwu wzrokowego (NMO) lub zaburzeniu ze spektrum nerwu wzrokowego (NMOSD) zdefiniowanego protokołem w okresie podwójnie ślepej próby (TFR) oceniany do 216 tygodnia obserwacji.

Wyniki interwencji wskazują na wyższą skuteczność w grupie seropozytywnej AQP-4 w obu rozpatrywanych populacjach przy czym w przypadku monoterapii analiza wrażliwości dla pierwszorzędownego punktu końcowego wskazuje na niestabilność wyników. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe nie wskazują na istotnie statystyczne różnice w skuteczności

## OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

## NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Na podstawie opracowania analitycznego Agencji nr 8/2022 dla leku Enspryng można wskazać, że:

- badanie zostało zaprojektowane z uchybieniami w zakresie definicji pierwszorzędownego punktu końcowego. W opinii Europejskiej Agencji Leków (EMA) budził on na tyle istotne wątpliwości, że zażądano kontroli praktyki prowadzenia badania klinicznego. Potwierdzono liczne zmiany w formularzu oceny nawrotu choroby, z niejednoznacznym wpływem na wyniki końcowe,
- nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych danych o skuteczności lub bezpieczeństwie. Ocenę oparto głównie o dane z badań rejestracyjnych,
- w badaniach istotny odsetek stanowili pacjenci z polskich ośrodków co ma odniesienie do oczekiwanej skuteczności leczenia dla populacji polskiej oraz ewentualnych dodatkowych obciążeń płatnika związanych z zapewnieniem kontynuacji terapii. W każdym z badań byli uczestnicy z ośrodków polskich stanowiąc odpowiednio 8% i 28% badanych populacji,
- ze względu na ograniczenia danych związane z modelowaniem wynikających z badań rejestracyjnych zrezygnowano z wykonania modelu ekonomicznego i farmakoekonomicznego.

## Przygotowania do negocjacji

Przed przystąpieniem do negocjacji Komisja Ekonomiczna przeanalizowała cały dostępny materiał dotyczący sprawy, ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności, bezpieczeństwa i warunków ekonomicznych, w tym dotyczących kosztów dostępnych, refundowanych już opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD).

Innymi kwestiami dyskutowanymi przez Komisję Ekonomiczną przed przystąpieniem do negocjacji były:

1. Zapewnienie dostępności leczenia produktem leczniczym Enspryng dla najbardziej potrzebujących pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD);
2. Uzyskanie efektywnego kosztu leczenia produktem Enspryng na poziomie zbliżonym do 3PKB na rok;
3. Przyjęcie, jako referencji cenowej, efektywnego kosztu terapii wynegocjowanych w ramach polskiego systemu refundacji, dla leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultra rzadkich w tym o podobnej specyfice choroby;
4. Osiągnięcie rozsądnych (uzasadnionych) relacji uzyskiwanych efektów do ponoszonych przez płatnika publicznego kosztów, przy uwzględnieniu wysokości proggu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca;
5. Wyjaśnienie z wnioskodawcą braku ugruntowanej pozycji przedmiotowej terapii w dostępnych wytycznych klinicznych;
6. Wyjaśnienie z wnioskodawcą braku refundacji przedmiotowej terapii w większości krajów UE oraz EFTA;
7. Wyjaśnienie z wnioskodawcą rozbieżności cenowej terapii w porównaniu z innymi terapiami zarejestrowanymi w przedmiotowym wskazaniu oraz terapiami stosowanymi poza wskazaniami rejestracyjnymi a obecnymi w opublikowanych wytycznych klinicznych;
8. Wyjaśnienie z wnioskodawcą rozbieżności w zakresie aktualnie leczonej populacji pacjentów w programie lekowym B.67. a populacją docelową oszacowaną przez analityków Agencji.

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej, która wynikała zarówno z realizacji kryteriów wymienionych w art. 19 ust. 1 ustawy o refundacji (zgodnie z którymi mają być prowadzone negocjacje z wnioskodawcą), jak również realizacji obowiązku ustalenia w czasie negocjacji klinicznie istotnych punktów końcowych i ustalenia mechanizmów podziałów ryzyka opartych o wyniki kliniczne, zgodnie z art. 36 ust 3 ustawy o refundacji. Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy i płatnika publicznego, które konsumowałoby właściwości technologii i przesłanki strategii negocjacyjnej.

W trakcie procesu negocjacyjnego Komisja uwzględniła również niepewności wskazane w *opracowaniu analitycznym oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 8/2022, AOTMiT z 2 lutego 2022 r.*

## Strategia realizowana przez zespoły negocjacyjne Komisji Ekonomicznej

Biorąc pod uwagę okoliczności opisane powyżej, wyniki przedstawionych badań klinicznych oraz zidentyfikowane obszary niepewności, przyjęto następujące założenia procesu negocjacyjnego:

1. Dążenie do zapewnienia leczenia produktem leczniczym **Enspryng** wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego;
2. Uzgodnienie sposobu oceny efektywności produktu **Enspryng**, poprzez referencję do istotnych punktów klinicznych umożliwiających określenie instrumentu podziału ryzyka opartego na wynikach klinicznych;
3. Uzyskanie efektywnego kosztu leczenia produktem **Enspryng** dla pacjentów pozytywnie odpowiadających na leczenie;
4. Osiągnięcie racjonalnych, akceptowalnych i mieszczących się w granicach rozsądku relacji pomiędzy uzyskiwanymi efektami leczenia produktem **Enspryng** a ponoszonymi przez płatnika publicznego kosztami jego finansowania, przy uwzględnieniu wysokości prognozy uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w wysokości bliskiej trzykrotności PKB na jednego mieszkańca.

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej wcześniej strategii negocjacyjnej, zgodnie z którą Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy z zaletami ocenianej technologii oraz interesem płatnika publicznego.

## Negocjacje – ostatnia faza

Podczas ostatniego spotkania negocjacyjnego 6 września 2022 r. wnioskodawca przedstawił następujące propozycje:

Propozycja wnioskodawcy:



## Propozycja Komisji Ekonomicznej (ostatnie negocjacje):

1. **CZN:** 29 000,00 zł

2. **RSS:**

### Oparty o wyniki kliniczne:

- Pokrycie kosztów podania leku **Enspryng** (*satralizumabum*) u wszystkich pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie o 1 pkt w skali EDSS w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

### Inne elementy RSS:

- Cena hurtowa brutto dla świadczeniodawcy: 16 642,00 zł

### Inne elementy oferty zespołu Komisji Ekonomicznej:

Modyfikacja zapisów programu lekowego:

W CZĘŚCI ŚWIADCZENIOBIORCY:

Wprowadzenie funkcjonowania w ramach programu lekowego Zespołu koordynacyjnego

#### **pkt 1 kryteriów kwalifikacji**

- a) pozostawienie podpunktu 5) jeden nawrót NMO/D w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do leczenia pomimo stosowania innego leczenia lub pacjent nie toleruje innych metod leczenia (leczenia nie należy wdrażać w trakcie epizodu nawrotu choroby),
- b) modyfikacja podpunktu 7) brak wcześniejszego leczenia inną terapią z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów interleukiny 6;

#### **pkt 4 kryteriów wyłączenia:**

- a) pozostawienie podpunktu 2) *EDSS 8 lub więcej;*

W CZĘŚCI BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU:

#### **pkt 3 monitorowanie programu**

- a) modyfikacja podpunktu 1) lit. b) z oczekiwane korzyści zdrowotne:

- *czas do rzutu: 77% pacjentów stosujących monoterapię w ciągu pierwszych 3 lat terapii lub 85% pacjentów stosujących skojarzenie w ciągu pierwszych 3 lat terapii,*
- *roczny wskaźnik rzutów: 0.17 wśród pacjentów stosujących monoterapię lub 0.11 wśród pacjentów stosujących skojarzenie z immunosupresją*

na oczekiwane korzyści zdrowotne:

- *czas do rzutu: 77% pacjentów stosujących monoterapię w ciągu pierwszych 4 lat terapii wolnych od rzutu lub 85% pacjentów stosujących skojarzenie w ciągu pierwszych 4 lat terapii wolnych od rzutu,*
- *roczny wskaźnik rzutów: nieprzekraczający wartości 0.17 wśród pacjentów stosujących monoterapię lub nieprzekraczający wartości 0,21 wśród pacjentów stosujących terapię skojarzoną z immunosupresją;*



Zespół Komisji Ekonomicznej nie wyraził zgody na wprowadzenie - zaproponowanych przez Wnioskodawcę - modyfikacji opisu programu lekowego, z wyłączeniem:

a) w Części ŚWIADCZENIOBIORCY:

- pkt 1. Kryteria kwalifikacji - w zakresie ppkt 7 akapit 4,
- pkt 4. Kryteria wyłączenia - w zakresie ppkt 2,

b) w Części BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU:

- w zakresie pkt 3. Monitorowanie programu:
- w zakresie ppkt 3.1a linia 3,
- w zakresie ppkt 3.4 polegającej na dodaniu postanowienia dotyczącego przekazywania danych odnoszących się do wskaźników efektywności w oparciu o ocenę jakości życia na podstawie odpowiednich dla schorzenia skali (EQ-5D lub SF-36).

## Wynik negocjacji

Nie osiągnięto porozumienia w zakresie:

- ceny zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego,
- 
- instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki kliniczne,
- zakresu świadczenia gwarantowanego, tj. nie uzgodniono treści programu lekowego w zakresie kryteriów włączenia i wyłączenia z programu lekowego, monitorowania leczenia, oceny skuteczności leczenia i monitorowania programu lekowego.

Cena efektywna roku leczenia pacjenta lekiem **Enspryng** (*satralizumabum*) zaproponowana przez wnioskodawcę jest nieakceptowalnie wysoka i **przewyższa próg**, o którym mowa w art. 12 ustawy (3 PKB) ponad razy.

## Podsumowanie

Nieakceptowalnie wysoki koszt terapii jednostkowej

(odpowiednio – według szacunków wnioskodawcy) skutkuje zobowiązaniami finansowymi płatnika na kwotę z tytułu finansowania leczenia osób włączonych do programu lekowego w I roku obowiązywania decyzji i z tytułu finansowania leczenia osób włączonych do programu lekowego w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej, przy czym według oszacowań AOTMiT w Polsce prawdopodobna populacja miałaby wynieść , zatem gdy szacunki AOTMiT uznać za poprawne skutki finansowe dla budżetu płatnika sięgnęłyby nawet

Należy podkreślić, że wnioskodawca zaproponował znaczną modyfikację zapisów programu lekowego ogłoszonego przez Ministerstwo Zdrowia w trakcie ustalenia listy technologii lekowych o wysokim stopniu innowacyjności zarówno w zakresie kryteriów kwalifikacji, wyłączenia jak i elementów oceny skuteczności terapii na co w odniesieniu do większości zaproponowanych zmian nie było zgody Komisji Ekonomicznej.

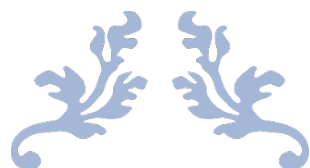
Komisja Ekonomiczna zwraca uwagę na niepewność w zakresie rozbieżności w wielkości populacji docelowej ocenionej przez Agencję Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji, a oszacowaniami wnioskodawcy. Dodatkowo przedmiotowa terapia nie znalazła ugruntowanej pozycji w opublikowanych wytycznych klinicznych dotyczących pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD). Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Wnioskodawcę terapia satralizumabem jest refundowana jedynie w dwóch krajach o znacznie wyższym PKB na 1 mieszkańca,

Oferta Wnioskodawcy stanowiąca wynik negocjacji nie równoważny interesu Wnioskodawcy interesem pacjentów i płatnika publicznego, a jej przyjęcie skutkowałoby istotnym ograniczeniem możliwości finansowania innych terapii, w tym w chorobach rzadkich i stanowiłoby naruszenie przepisów ustawy o refundacji dotyczących progu efektywności kosztowej, jak również przepisów ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych gwarantujących równy dostęp do świadczeń.

Biorąc pod uwagę warunki zawarte w ofercie Wnioskodawcy Komisja Ekonomiczna uznała, że oferta ta nie jest do zaakceptowania w świetle realiów polskiego systemu refundacyjnego, a zaprezentowany przez Wnioskodawcę poziom oczekiwań w zakresie kosztów finansowania tej terapii jest daleki od faktycznych możliwości polskiego płatnika i budżetu.

Przyjęcie propozycji wnioskodawcy stanowiłoby naruszenie zasad statuowanych przepisami **§ 1 Zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 września 2011 r. w sprawie Komisji Ekonomicznej**, w których wskazano, że Komisja realizuje zadania kierując się względami gospodarności, rzetelności, obiektywizmu, legalizmu oraz równoważenia interesów świadczeniobiorców, podmiotów, z którymi są prowadzone negocjacje oraz płatnika świadczeń zdrowotnych.

Mając na uwadze przepis art. 36 ust. 6 ustawy, tj. w przypadku wniosków, o których mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1b tego aktu normatywnego, w braku porozumienia z wnioskodawcą Komisja **podjęła uchwałę negatywną** w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla leku Enspryng. Tym samym Komisja Ekonomiczna **nie rekomenduje objęcia** refundacją innowacyjnej technologii lekowej pod nazwą Enspryng na zaproponowanych przez wnioskodawcę w toku negocjacji warunkach.



---

# ZAŁĄCZNIK DO SPRAWOZDANIA

---

PROGRAM LEKOWY



# LECZENIE PACJENTÓW ZE SPEKTRUM ZAPALENIA NERWÓW WZROKOWYCH I RDZENIA KRĘGOWEGO (NMOSD) (ICD-10: G36.0)

## wersja stanowiąca podstawę rozpoczęcia negocjacji

### ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do leczenia satralizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek powyżej 12 roku życia;</li> <li>2) rozpoznanie chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (NMOSD) – oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych;</li> <li>3) potwierdzenie obecności przeciwciał anti-AQP4;</li> <li>4) EDSS od 0 do 6,5 włącznie;</li> <li>5) brak przeciwwskazań do stosowania satralizumabu określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL);</li> <li>6) jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie terapią inhibitorem interleukiny 6;</li> <li>7) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji.</li> </ol> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ponadto, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, do programu lekowego</p>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Satralizumab może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z terapią immunosupresyjną doustnymi kortykosteroidami (maksymalna dawka dobową 15 mg ekwiwalentu prednizolonu, azatiopryną – maksymalna dawka dobową 3 mg/kg m.c. lub mykofenolanem mofetylu – maksymalna dawka dobową 3 000 mg).</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania oraz jego modyfikacji znajdują się w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania laboratoryjne:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>b) badanie ogólne moczu,</li> <li>c) CRP,</li> <li>d) AST,</li> <li>e) ALT,</li> <li>f) lipidogram;</li> </ol> </li> <li>2) dostępny (w wywiadzie lub wykonany przy kwalifikacji) wynik badania MRI potwierdzający rozpoznanie NMOSD;</li> <li>3) dostępny (w wywiadzie lub wykonany przy kwalifikacji) wynik badania potwierdzającego obecność przeciwciał anti-AQP4;</li> <li>4) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;</li> <li>5) test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym;</li> <li>6) wykluczenie gruźlicy (RTG klatki piersiowej lub quantiferon);</li> <li>7) wykluczenie aktywnego zakażenia HBV (obecność antygenu HBs), HCV (przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową);</li> <li>8) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo).</li> </ol>

kwalifikowani są również pacjenci, którzy wcześniej rozpoczęli leczenie satralizumabem z innych źródeł finansowania, za wyjątkiem badań klinicznych, i na dzień rozpoczęcia terapii spełniali stosowne kryteria kwalifikacji.

### 2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

- 1) nadwrażliwość na satralizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) trwające aktualnie czynne zakażenie do momentu ustąpienia;
- 3) aktywny nowotwór złośliwy;
- 4) wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-CD20, ekulizumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-BLyS, lekiem zapobiegającym nawrotom stwardnienia rozsianego w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu;
- 5) wcześniejsze leczenie anti-CD4, kładrybiną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem, przeszczepienie komórek macierzystych szpiku w ciągu 2 lat przed przystąpieniem do badania;
- 6) inne stany kliniczne, które w opinii lekarza, mogą stanowić przeciwwskazania do terapii;
- 7) inne przeciwwskazania wymienione w aktualnej ChPL.

### 3. Określenie czasu leczenia w programie

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnych 12 miesiącach terapii.

U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy.

W przypadku wystąpienia 1 rzutu po minimum 6 miesiącach leczenia można dokonać zmiany / modyfikacji leczenia.

Za brak skuteczności leczenia, uzasadniający zakończenie leczenia, przyjmuje się wystąpienie 2 ciężkich rzutów, występujących w odstępie co najmniej 30 dni, po minimum 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia satralizumabem. Ciężki rzut definiowany jest jako rzut powodujący wzrost EDSS o minimum 2 pkt.

### 2. Monitorowanie leczenia

- 1) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS co 6 miesięcy;
- 2) badanie MRI - jeśli zasadne klinicznie (decyzję podejmuje specjalista neurolog);
- 3) morfologia krwi z rozmazem, ALT i AST, bilirubina co cztery tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie 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.

### 3. Monitorowanie programu

#### 3.1. Ocena skuteczności

- 1) wskaźniki efektywności:
  - a) czas do wystąpienia rzutu,
  - b) częstość rzutów,
  - c) jakość życia na podstawie odpowiednich dla schorzenia skali,
  - d) czas do zgonu;

Definicja rzutu – wystąpienie jednego z poniższych:

- wzrost o  $\geq 1,0$  pkt. EDSS od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącym więcej niż 0 (lub wzrost o  $\geq 2,0$  pkt. EDSS od wyjściowego wyniku EDSS wynoszącego 0),
- wzrost o  $\geq 2,0$  pkt. w co najmniej jednym właściwym dla danego objawu wyniku dla oceny układu czynnościowego (piramidowego, mózdkowego, pnia mózgu, czuciowego, pokarmowego lub moczowego, pojedynczego oka),
- wzrost o  $\geq 1,0$  pkt. w więcej niż 1 punktowym wyniku układu funkcjonalnego dla danego objawu, z wartością wyjściową wynoszącą co najmniej 1,0,

#### 4. 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) wystąpienie przeciwwskazań do stosowania satralizumabu wg aktualnej ChPL;
- 3) aktywny nowotwór złośliwy;
- 4) nietolerancja leczenia satralizumabem;
- 5) brak współpracy ze strony pacjenta przy realizacji programu.

- wzrost o  $\geq 1,0$  pkt. w wyniku punktacji układu funkcjonalnego specyficznego dla objawów pojedynczego oka z wynikiem początkowym wynoszącym co najmniej 1,0.

Objawy muszą utrzymywać się przez >24 godziny i nie można ich przypisać wystąpieniu innych czynników klinicznych (np. gorączka, infekcja, uraz, zmiana nastroju, ADR).

#### 2) oczekiwane korzyści zdrowotne:

- a) czas do rzutu: 77% pacjentów stosujących monoterapię w ciągu pierwszych 3 lat terapii lub 85% pacjentów stosujących skojarzenie w ciągu pierwszych 3 lat terapii,
- b) roczny wskaźnik rzutów: 0.17 wśród pacjentów stosujących monoterapię lub 0.11 wśród pacjentów stosujących skojarzenie z immunosupresją.

#### 3.2. Ocena bezpieczeństwa

- 1) monitorowanie zakażenia dróg moczowych i górnych dróg oddechowych.

3.3. Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.

3.4. Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności:

- a) czas do wystąpienia rzutu,
- b) częstość rzutów,
- c) jakość życia – na podstawie odpowiednich dla schorzenia skali,
- d) czas do zgonu.

3.5. Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

