



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Ocrevus (okrelizumab)
w programie lekowym:
„Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem
po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu
(ICD-10 G35)
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.31.2018

Data ukończenia: 4 października 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Polska Sp. z o.o) 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Merck Sp. z o.o., Genzyme Therapeutics Ltd).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Merck Sp. z o.o, Genzyme Therapeutics Ltd) 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Merck Sp. z o.o., Genzyme Therapeutics Ltd).

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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) 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

AAN	American Academy of Neurology
ABN	Association of British Neurologists
ALEM	alemtuzumab
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ARR	Roczny wskaźnik rzutów (Annual Relapse Rate)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BID	dawkowanie dwa razy dziennie (ang. two times a day; twice a day)
BSC	Leczenie objawowe
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CLB	Kladrybina
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DMT	Leki modyfikujące przebieg choroby
ECTRIMS EAN	European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis.
EDSS	Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (Expanded Disability Status Scale)
EOD	dawkowanie co dwa dni (ang.: every other day)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FNG	fingolimod
GA	octan glatirameru
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (Hepatitis B Virus)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (Hepatitis C Virus)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (Human Immunodeficiency Virus)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IFN B1a	Interferon beta-1a
IFN B1b	Interferon beta-1b
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna
IVIG	immunoglobuliny
JCV	wirus Johna Cunningha
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MRI	Obrazowanie rezonansem magnetycznym (Magnetic Resonance Imaging)
MP	metylprednizolon
MSC	Multiple Sclerosis Coalition
MSFC	Złożona Skala Oceny Czynności/ Sprawności w stwardnieniu rozsianym (Multiple Sclerosis Functional Composite)
MTC	Metaanaliza sieciowa (ang.: mixed treatment comparison)
MXN	mitoksantron
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAT	natalizumab
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NEDA	Brak klinicznych i rezonansowych cech aktywności choroby (No Evident Disease Activity)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NOS	skala oceny badań obserwacyjnych (ang. The Newcastle-Ottawa Scale)
OD	dawkowanie raz dziennie (ang.: once daily)
OKR	okrelizumab
OR	iloraz szans (odds ratio)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
RWD	badania opisujące efektywność rzeczywistą (ang.: real-world data)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PEG	Peginterferon beta-1a
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PML	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (Progressive Multifocal Leucoencephalopathy)
PO	poziom odpłatności
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (Primary Progressive Multiple Sclerosis)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RES	Postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby MS (Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis);
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (Relapsing remitting multiple sclerosis)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SM	Stwardnienie rozsiane (z łac. Sclerosis multiplex)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	Rejestr powikłań i działań niepożądanych występujących w trakcie realizacji programu oraz kwalifikacji i monitorowania leczenia świadczeniobiorcy (pacjenta) w programie lekowym
SOT	Postać z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brak odpowiedzi na leczenie (Suboptimally Treated Multiple Sclerosis);
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (Secondary progressive multiple sclerosis).
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
TSH	hormon tyreotropowy
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. 2018 poz. 281 z późn. zm.)
VAS	wizualna skala oceny (ang. Visual Analogue Scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
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	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3.	Komentarz Agencji	43
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	45
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	45
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	51
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	51
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	58
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	58
5.4.	Komentarz Agencji	59
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	65
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	67
6.4.	Komentarz Agencji	67
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	54
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	54
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	73
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	73
11.	Kluczowe informacje i wnioski	77
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	80
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	81
14.	Źródła.....	82
15.	Załączniki.....	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 02.08.2018 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4000.801.2018.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ocrevus (ocrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN 5902768001174
 - Wnioskowane wskazanie:
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”
-

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?

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wnioskodawca

Roche Polska Sp z o.o.
ul. Domaniewska 39B
02-672 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 02.08.2018 r., znak PLR.4600.801.2018.11.PB (data wpływu do AOTMiT 02.08.2018 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. 2018 poz. 281 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN 5902768001174, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.08.2018 r., znak OT.4331.31.2018.JM.KP.ALW.KMu.2 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.08.2018 r. pismem znak OT.4331.31.2018.ALW.13 z dnia 28.08.2018.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ocrevus (okrelizumab) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, ██████████ ██████████, Kraków, kwiecień 2018, wersja 1.00;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Ocrevus (okrelizumab) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, ██████████ ██████████, Kraków, sierpień 2018, wersja 2.00;
- Analiza ekonomiczna dla leku Ocrevus (okrelizumab) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, ██████████ ██████████, Kraków, sierpień 2018, wersja 2.00;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ocrevus (okrelizumab) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, ██████████ ██████████, Kraków, sierpień 2018, wersja 2.00;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Ocrevus (okrelizumab) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, ██████████ ██████████, Kraków, kwiecień 2018, wersja 1.00.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Ocrevus]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ocrevus 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 ml, 1 fiol. EAN 5902768001174
Kod ATC	L04 AA 36
Substancja czynna	okrelizumab
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem leczniczym Ocrevus powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów neurologicznych, posiadających dostęp do odpowiednich środków medycznych niezbędnych w leczeniu ciężkich reakcji, takich jak ciężkie reakcje związane z wlewem.</p> <p><u>Premedykacja zapobiegająca reakcjom związanym z wlewem</u></p> <p>Przed każdym podaniem produktu leczniczego Ocrevus konieczne jest zastosowanie następujących dwóch rodzajów premedykacji, aby zmniejszyć częstotliwość i nasilenie reakcji związanych z wlewem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg metyloprednizolonu (lub jego odpowiednik) dożylnie, około 30 minut przed każdym podaniem wlewu produktu leczniczego Ocrevus; • lek antyhistaminowy ok 30-60 minut przed każdym podaniem wlewu produktu leczniczego Ocrevus. <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p><i>Dawka początkowa</i></p> <p>Początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych; najpierw wlew 300 mg, a 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg.</p> <p><i>Kolejne dawki</i></p> <p>Kolejne dawki produktu leczniczego Ocrevus to pojedynczy wlew dożylny dawki 600 mg podawany co 6 miesięcy. Pierwszą kolejną dawkę 600 mg należy podać 6 miesięcy po pierwszym wlewie dawki początkowej. Pomędzy kolejnymi dawkami produktu leczniczego Ocrevus należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy.</p> <p><u>Dostosowanie podania w przypadku wystąpienia reakcji</u></p> <p><i>Zagrażające życiu reakcje związane z wlewem</i></p> <p>Jeżeli w czasie podania wlewu wystąpią objawy świadczące o reakcji związanej z wlewem stanowiącej zagrożenie życia lub powodującej niesprawność, takie jak nadwrażliwość lub zespół ostrej niewydolności oddechowej, podanie należy natychmiast przerwać, a pacjentowi należy zapewnić odpowiednie leczenie. Stosowanie produktu leczniczego Ocrevus u tych pacjentów należy zakończyć i nie należy go wznowiać.</p> <p><i>Ciężkie reakcje związane z wlewem</i></p> <p>Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja związana z wlewem (taka jak duszność) lub zespół następujących objawów: zaczerwienienie twarzy, gorączka i ból gardła, należy natychmiast przerwać podawanie wlewu oraz zastosować leczenie objawowe. Podanie wlewu należy wznowić dopiero po ustąpieniu wszystkich objawów. Podanie wlewu należy wznowić z szybkością równą połowie szybkości w chwili wystąpienia reakcji. Dostosowanie podania wlewu nie jest konieczne w przypadku kolejnych nowych podań wlewu, o ile u pacjenta nie wystąpi reakcja związana z wlewem.</p> <p><i>Reakcje związane z wlewem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego</i></p> <p>Jeżeli u pacjenta wystąpi łagodna lub umiarkowana reakcja związana z wlewem (np. bóle głowy), szybkość podania wlewu należy zmniejszyć do połowy szybkości podania wlewu w chwili wystąpienia zdarzenia. Zmniejszona szybkość powinna zostać utrzymana przez przynajmniej 30 minut. W przypadku tolerancji, szybkość podania wlewu można następnie zwiększyć zgodnie z początkową prędkością podania wlewu stosowaną u pacjenta. Dostosowywanie podania wlewu nie jest wymagane w przypadku kolejnych nowych podań wlewu, o ile u pacjenta nie wystąpi reakcja związana z wlewem.</p>

	<p><u>Modyfikacje dawki w trakcie leczenia</u></p> <p>Powyższe przykłady przerwania podawania produktu lub zmniejszenia szybkości wlewu (z powodu łagodnych, umiarkowanych lub ciężkich reakcji związanych z wlewem) spowodują zmianę prędkości podania wlewu oraz wydłużą całkowity czas trwania podania wlewu, ale nie zwiększą całkowitej dawki.</p> <p>Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Ocrevus nie jest zalecane.</p> <p><u>Opóźnienie przyjęcia dawki lub pominięcie dawki</u></p> <p>W przypadku pominięcia podania wlewu produktu leczniczego Ocrevus, podanie wlewu należy podać tak szybko, jak to możliwe; nie należy czekać do terminu kolejnej zaplanowanej dawki. Pomiędzy dawkami produktu leczniczego Ocrevus należy zachować odstęp 6 miesięcy (minimum 5 miesięcy).</p>
Droga podania	<p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Ocrevus jest podawany we wlewie dożylnym przez oddzielną linię infuzyjną. Wlewu produktu leczniczego Ocrevus nie należy podawać w postaci wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa.</p> <p>Roztwory produktu leczniczego Ocrevus do infuzji dożylnych przygotowuje się, rozcieńczając produkt leczniczy w worku infuzyjnym zawierającym 0,9% roztwór chlorku sodu, do uzyskania końcowego stężenia wynoszącego około 1,2 mg/ml.</p> <p>Pacjentów należy monitorować w trakcie podawania wlewu i przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu wlewu.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest selektywnie skierowane przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20.</p> <p>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 i komórkach plazmatycznych.</p> <p>Dokładny mechanizm odpowiedzialny za terapeutyczne działanie okrelizumabu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni wyjaśniony, ale zakłada się, że obejmuje on immunomodulację poprzez zmniejszenie liczby i pogorszenie funkcjonowania limfocytom B z ekspresją antygenu CD20. Po połączeniu się z powierzchnią komórki, okrelizumab wybiórczo usuwa limfocyty B z ekspresją antygenu CD20 w mechanizmie fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular phagocytosis – ADCP), cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC), cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. complement-dependent cytotoxicity – CDC) i apoptozy. Zdolność odnowy limfocytów B i wcześniejszej odporności humoralnej zostają zachowane. Ponadto, odporność wrodzona i całkowita liczba limfocytów T nie są zmienione.</p>

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Ocrevus]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	8 stycznia 2018 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (ang. relapsing forms of multiple sclerosis, RMS), z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych.</p> <p>Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. primary progressive multiple sclerosis, PPMS) ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.</p>
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu Ocrevus (wymagania określone są w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków).

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ocrevus we wnioskowanym wskazaniu jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

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	bezpłatny
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do leczenia substancją czynną okrelizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek od 18 roku życia; 2. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald (2017), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu i spełnienie kryteriów określonych w pkt 3.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 3. Pacjenci, u których stwierdza się brak skuteczności terapii leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teriflunomidu po minimum 12-tu miesiącach terapii, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków: <ol style="list-style-type: none"> 1) liczba i ciężkość rzutów: <ol style="list-style-type: none"> a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach wymagający leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego); 2) Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+) b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 . 4. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji; <p>Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii są kwalifikowani również pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie okrelizumabem przed dniem dd/mm/rrrr i spełniają łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie zostało włączone zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego i powyższe znajduje odzwierciedlenie w dokumentacji medycznej pacjenta. 2. Spełniają kryteria włączenia do programu określone w punktach 1-4 3. Nie podlegają kryteriom uniemożliwiającym włączenie do programu.
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	Przeciwwskazaniem do stosowania okrelizumabu jest: <ol style="list-style-type: none"> 1. nadwrażliwość na okrelizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, 2. trwające aktualnie, czynne zakażenie, 3. ciężkie obniżenie odporności, 4. rozpoznany, czynny nowotwór złośliwy, 5. inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Kryteria wyłączenia	<p>Kryterium wyłączenia z leczenia okrelizumabem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nietolerancja okrelizumabu, 2. czynne zakażenie do momentu jego ustąpienia, 3. stan ciężkiego osłabienia odporności, 4. nowotwór złośliwy, 5. ciąża, chyba, że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu, 6. brak skuteczności leczenia, 7. przejście w postać wtórnie postępującą.
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnym 12 miesiącach terapii. Za brak skuteczności leczenia okrelizumabem uzasadniający zmianę lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> o 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub o 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego tj. powyżej 2 pkt.), 2. zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> o co najmniej jedna nowa zmiana Gd (+), o co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2.
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1. Badania biochemiczne w tym oceniające: <ul style="list-style-type: none"> • funkcje nerek, • funkcje wątroby; 2. badanie ogólne moczu; 3. morfologia krwi z rozmazem (dodatkowo stężenie immunoglobulin G i M w surowicy, jeśli zasadne); 4. rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; 5. test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym; 6. ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 7. badania przesiewowe w kierunku ryzyka reaktywacji HBV: anti-HBcAg i HBsAg, w razie potrzeby konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych; 8. standardowe badania przesiewowe w kierunku raka piersi zgodnie z lokalnymi wytycznymi; 9. RTG płuc, a w razie potrzeby konsultacja specjalisty chorób płuc; 10. O ostatecznym doborze badań decyduje specjalista neurolog.
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ocena stanu neurologicznego co 3 miesiące. 2. MRI (bez oraz, jeśli zasadne, po podaniu kontrastu) po każdym 12-tu miesiącach leczenia. Decyzję o podaniu kontrastu podejmuje specjalista neurolog. 3. Badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby, anti-HBcAg, badanie ogólne moczu, test ciążowy przed każdym podaniem leku.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)” preparatu Ocrevus, do stosowania u pacjentów po niepowodzeniu leczenia I linii.

Część analiz HTA dostarczonych przez wnioskodawcę obejmuje populację szerszą niż wnioskowana. W AKL i AE wnioskodawcy uwzględniono dane pochodzące z przeprowadzonego porównania pośredniego MTC. W jego ramach uwzględniono dane pochodzące z 26 badań RCT, w których brał udział ogół pacjentów z SM: leczenie I i II linii, chorzy natywni i po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Ze względu na brak wystarczającej ilości danych wnioskodawca odstąpił od analizy subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu terapii I linii. W ramach oszacowań AWB wnioskodawcy włączono populację zgodną z wnioskowaną.

Populacja wnioskowana jest węższa niż wskazanie zarejestrowane produktu Ocrevus.

Produkt leczniczy Ocrevus ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej.

Ekspertki kliniczni, ankietowani przez Agencję jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazali:

- „Aktualnie nie dostrzegam problemów związanych ze stosowaniem leku Ocrevus zgodnie z programem terapeutycznym.” - H. Bartosik-Psujek.
- „Nie dostrzegam” - A. Kułakowska.
- „Z racji relatywnie krótkiej obecności leku w Polsce (w porównaniu z fingolimodem i natalizumabem) być może będzie on stosowany rzadziej, aniżeli byłoby to wskazane klinicznie u poszczególnych pacjentów. Z drugiej strony, prawdopodobnie efekt „nowości” będzie się zacierał wraz z kolejnymi latami refundacji, pozwalając na realną ocenę (real life data), dla jakich grup pacjentów zastosowanie ocenianej technologii przynosi najlepsze efekty w polskich warunkach.

Potencjalne problemy związane z zastosowaniem ww. technologii to przede wszystkim reakcje związane z infuzją.

Technologia posiada pozytywną rekomendację agencji FDA i EMA, oraz warunkową akceptację NICE, która zastrzega stosowanie leku ocrelizumab, jeśli u pacjenta istnieje przeciwwskazanie do zastosowania alemtuzumabu. Zastrzeżenie to nie jest jednak podyktowane uwarunkowaniami klinicznymi (skuteczność, bezpieczeństwo), ale jest rekomendacją ekonomiczną dla płatnika, ze względu na niższy koszt alemtuzumabu (efektywność ekonomiczna i wytyczne dla racjonalnego gospodarowania środkami publicznego płatnika brytyjskiego NHS).

W przypadku Polski nie można takiej rekomendacji poczynić, szczególnie w sytuacji, kiedy alemtuzumab nie jest obecnie refundowany (sam podlega ocenie i czeka na włączenie do publicznego finansowania w ramach II linii leczenia). Co więcej, jako Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego stoimy na stanowisku, iż decyzję o doborze terapii należy zostawić lekarzowi prowadzącemu, specjalście neurologii. Ponieważ mechanizm działania tych leków różni się, terapia powinna być dobierana do potrzeb i charakterystyki pacjenta, z uwzględnieniem wskazań i przeciwwskazań medycznych do ich stosowania. Ponadto takie zastrzeżenie w polskiej sytuacji nie miałoby sensu zważywszy, że oba wymienione leki oceniane są jako równorzędnie stosowane w II linii leczenia (z określonymi kryteriami wejścia i wyjścia z programu).” - M. Fac-Skhirtladze.

- „Działania uboczne – infekcje oraz reakcje uczuleniowe” – A. Lasek-Bal.

Ekspertki kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali następujące rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji:

- „Sytuacje chorych mogłyby poprawić złagodzenie kryteriów nieskuteczności leczenia lekiem I linii zgodnie z sugestiami zgłaszanymi przez ekspertów-neurologów.

Sytuacje chorych mogłyby też poprawić refundacja większej liczby preparatów II liniowych w ramach programu lekowego np. alemtuzumabu, ocrelizumabu, kladrabiny.” – A. Kułakowska.

- „1. Należy zmienić kryterium nieskuteczności leczenia lekami I linii na takie jak poniżej.
 - liczba i ciężkość rzutów
 - co najmniej 1 rzut w poprzednim roku podczas leczenia, wymagający terapii sterydami (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 1 pkt),
 - zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - co najmniej 1 zmiana T1 Gd(+),
 - 2 lub więcej nowe zmiany w sekwencji T2

2. Aktualnie jest pilna potrzeba aby połączyć dwa programy leczenia stwardnienia rozsianego (B 29 i B46) w jeden program o spójnych kryteriach zgodnych z chpl każdego leku. Wówczas wybór leku przy rozpoczynaniu leczenia i w razie nieskuteczności oparty będzie o aktywność choroby i wskazania z chpl.

3. Należy wprowadzić nowe leki już zarejestrowane w omawianym wskazaniu (Mavenclad, Lemtrada). Umożliwi to indywidualne dobieranie leku dla pacjenta w zależności od aktywności choroby oraz innych czynników zdrowotnych i psychospołecznych.” – H. Bartosik-Psujek

- „Ekspertki zajmujący się stwardnieniem rozsianym są generalnie zgodni co do tego, iż leczenie w postaci rzutowo-remisyjnej (szczególnie aktywnych postaci charakteryzującej się dużą ilością zmian, aktywnością rzutową, postępującą niesprawnością i ciężkimi rzutami) winno być włączane jak najwcześniej. Consensus statement „Time matters in MS” zwraca uwagę, jakie czynniki systemu ochrony zdrowia wpływają na efektywne leczenie pacjentów.

To przede wszystkim priorytetowa, szybka diagnostyka, szybko włączone leczenie, dobre monitorowanie leczenia i jego zmiana, kiedy tylko odpowiedź na leczenie jest suboptymalna.

Szeroki dostęp do refundowanych terapii (w znaczeniu jak najszerszej gamy skutecznych i bezpiecznych technologii) jest kluczowe w postępowaniu w SM i daje szerokie pole specjalistom neurologii do optymalizacji/indywidualizacji terapii.

Codzienna praktyka pracy z pacjentami w Centrum Informacyjnym Sm pokazuje, iż już na etapie diagnozy dochodzi do opóźnień, pacjenci nie zawsze otrzymują pełną wiedzę o możliwościach terapeutycznych, w przypadku kolejki oczekujących u danego świadczeniodawcy nie wskazuje im się alternatywnego podmiotu oferującego włączenie do leczenia w krótszym czasie, nie informuje się pacjentów o kluczowej kwestii jaką jest szybkie włączenie leczenia.

Wprowadzenie zapisu analogicznego do zastosowanego w części krajów europejskich (m.in. w Czechach), mówiącego, iż pacjent powinien zostać włączony do leczenia niezwłocznie, czyli nie później niż miesiąc od diagnozy (oczywiście przy spełnieniu kryteriów diagnostycznych i kryteriów programu lekowego) pozwoliłoby na poprawienie realnego dostępu do wczesnego, a co za tym idzie, skutecznego leczenia chorych.

Choć dostęp do leczenia SM w ostatnich latach w Polsce diametralnie się poprawił (zniesienie ograniczenia czasu terapii, nowe leki w refundacji, coraz większa liczba ośrodków leczących przede wszystkim w ramach I linii leczenia), pacjent w dalszym ciągu nie ma gwarancji szybkiego włączenia leczenia i bywa odsyłany bądź każe mu się czekać, ryzykując powstanie kolejnych zmian, zaostrzenie choroby, postęp niesprawności, aktywność rzutową z koniecznością hospitalizacji.

Wprowadzenie rejestru chorych na SM (jako uzupełnienie systemu monitorowania SMPT) może być również ważnym elementem działania systemu, facylitującym ocenę skuteczności/ bezpieczeństwa leków, również w dłuższej perspektywie czasowej (rejestr taki obejmowałby nie tylko pacjentów w programach lekowych, ale również tych, którzy zostali z nich wycofani ze względu na postęp choroby). Rejestr mógłby stanowić element strategii i instrument podziału ryzyka między płatnikiem (systemem) a podmiotami odpowiedzialnymi, stanowić materiał badawczy (real life data) uzupełniony o dane uwzględniające jakość życia i inne parametry nie uwzględnione przez raportowanie do NFZ (patients reported outcomes, koszty pośrednie choroby itp.)” - M. Fac-Skhirtladze.

- „Modyfikacja kryteriów włączenia do terapii w ramach programów lekowych; brak rozdzielności linii terapii – jedna linia leczenia z autonomią decyzyjną w wyborze leku dla lekarza prowadzącego leczenie” – A. Lasek-Bal.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Powszechnie uważa się, że SM jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, gdzie mielina stanowi pierwotny cel agresji nieprawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego gospodarza. Na początku choroby najczęstsza jest postać z rzutami i remisjami, która przechodzi w postać wtórnie postępującą. Choroba ma charakter przewlekły i postępujący oraz dotyczy młodych ludzi, dlatego też niesprawność powodowana nią stanowi duży problem społeczny.

Opieka nad chorym na SM jest złożona i często wymaga współpracy neurologa z innymi specjalistami. Nie jest znane leczenie przyczynowe.

W przypadku rozpoznanego SM, wyróżnia się cztery najbardziej charakterystyczne postaci choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części *Klasyfikacja*). Kryterium dla tego podziału stanowi charakter występujących objawów klinicznych i przebieg narastania deficytu neurologicznego.

Klasyfikacja

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów rozróżniamy następujące postaci:

- rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing-remmitting MS*, RRMS)

Najczęściej występująca postać choroby – dotyczy ok. 60% chorych, objawy – rzuty występują przez pewien czas (dni, tygodnie, miesiące), a następnie stan neurologiczny ulega częściowej lub całkowitej poprawie. Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych lub nasilenia już istniejących objawów neurologicznych, które trwają ≥ 24 godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS, gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia.

- pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive MS*, PPMS)

Jest to forma SM dotycząca 10-15% chorych. Osoby z pierwotnie postępującym SM są na ogół diagnozowane w wieku 40 lat lub później. W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu neurologicznego.

- wtórnie postępującą (ang. *secondary progressive MS*, SPMS)

W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego. Statystycznie u ok. 65% osób z SM rzutowo-remisyjnym po średnio 15 latach rozwija się postać wtórnie postępującą.

- pierwotnie postępująca z rzutami (ang. *progressive relapsing MS*; PRMS)

Obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia spełniające kryteria rzutu, występują sporadycznie.

Epidemiologia

Populacja chorych na SM w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys., zaś w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób na rok. Stwardnienie rozsiane dotyka 2,5 mln osób na całym świecie, z czego około 500 tys. przypadków występuje w Europie, a około 400 tys. w Stanach Zjednoczonych. Częstość występowania SM w Europie wynosi 83 na 100 tys. mieszkańców. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. Ze względu na różnice w metodach diagnostycznych oraz konieczność stosowania w dużych populacjach subiektywnych klinicznych kryteriów rozpoznania SM, można uznać, że całkowita liczba przypadków choroby na danym terenie nie jest dokładna.

Według publikacji Kułakowska 2010 u co najmniej 13,2% pacjentów z SM wystąpiły 2 lub więcej rzuty choroby. Warunki konieczne związane z występowaniem zmian w rezonansie są z dużym prawdopodobieństwem spełnione przez większość pacjentów z SM (zgodnie z kryteriami McDonalda).

Obraz kliniczny

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia. Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, rozwijające się w przeciągu 2-3 dni, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. „Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym, które mają przeważnie charakter jednostronny. W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. (...) Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności); zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy”.

W ocenie stanu klinicznego chorych na SM najczęściej stosuje się skalę EDSS oraz (rzadziej) MSFC. Szczegóły dotyczące tych skal przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Główne skale stosowane w ocenie stanu klinicznego chorych na SM

Nazwa skali	Opis skali
Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. Expanded Disability Status Scale) EDSS	Ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia. Według skali: 0.0 Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS („functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku);

Nazwa skali	Opis skali
	<p>1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS</p> <p>1.5 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS;</p> <p>2.0 Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>2.5 Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.0 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) a bo z łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.5 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1);</p> <p>4.0 W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>4.5 W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) a bo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>5.0 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4;</p> <p>5.5 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni);</p> <p>6.0 Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3);</p> <p>6.5 Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).</p> <p>7.0 Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5);</p> <p>7.5 Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>8.0 Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4);</p> <p>8.5 Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwojma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>9.0 Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4);</p> <p>9.5 Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4);</p> <p>10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.</p>
<p>Złożona Skala Oceny Czynności/ Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>) MSFC</p>	<p>Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych:</p> <ol style="list-style-type: none"> badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW), badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg) do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).

Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym. Rzut SM definiuje się jako wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające ≥ 24 h, które powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS. Objaw lub objawy, które pojawiły się w czasie rzutu, mogą ustąpić całkowicie, często jednak poprawa jest tylko częściowa i pozostaje zwykle pewien ubytek neurologiczny. Kolejne rzuty prowadzą zwykle do narastania niesprawności.

W diagnostyce SM w celu wykazania rozproszenia ognisk uszkodzenia w przestrzeni i w czasie stosuje się:

- badanie neurologiczne – badanie fizykalne, które sprawdza jaki wpływ choroba ma na ruch, odruchy i umiejętności sensoryczne;
- badania MRI (ang. Magnetic Resonance Imaging);
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej (badanie na obecność prążków oligoklonalnych);
- badania potencjałów wywołanych – ang. Evoked Potentials (wzrokowe, pniowe, somatosensoryczne).

Do diagnostyki SM stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw SM. Obecnie w diagnostyce wykorzystuje się zmodyfikowane kryteria – rewizja 2017.

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię:

- rzutów choroby, które ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia;
- leczenia modyfikującego przebieg choroby, mającego na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji, co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności: leki immunomodulujące, leki immunosupresyjne;
- leczenia objawowego, związanego ze znoszeniem objawów choroby takich jak: spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

Przebieg naturalny i rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS, w tym RES (postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby SM, ang. Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis) i SOT (postać z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brak odpowiedzi na leczenie, ang. Suboptimally Treated Multiple Sclerosis), objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRMS może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępująca) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, stopniowym narastaniem objawów neurologicznych i stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego.

Źródło: Analizy weryfikacyjne Agencji OT.4351.10.2016 i OT.4331.17.2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji dorosłych pacjentów leczonych w II linii w ramach programu lekowego B.46, według pisma NFZ z dnia 22.08.2018 r. Dane aktualne na dzień 21.08.2018 r.

Tabela 6. Liczba dorosłych pacjentów (niepowtarzających się) leczonych w II linii w ramach programu lekowego B.46, którzy otrzymali refundację w latach 2013-2017 wg danych NFZ

Niepowtarzający się pacjenci	2013	2014	2015	2016	2017	2018*	Razem
natalizumab	80	74	76	72	39	17	351
fingolimod	180	134	172	135	103	55	773
łącznie	260	208	247	206	142	72	1117

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie ekspertów klinicznych dotyczące liczebności populacji dorosłych pacjentów z RRMS, u których stwierdzono brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem.

Tabela 7. Oszacowania liczebności populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Przewodniczący Sekcji Stwardnienia Rozsianego PTN	„1200”	„120-150”	„(15-20%) 200-250 pacjentów,”
Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Zastępca Kierownika Kliniki Neurologii i Oddziału Udarowego	„Ok. 1100”	„Ok. 100-120”	„15-20%”
Magdalena Fac-Skhirtladze Sekretarz Generalna Rady Głównej PTRS	„Na podstawie danych NFZ – II linia leczenia SM, program lekowy - Około 1200 osób (może to nie wyczerpywać pełniej liczby pacjentów z danym wskazaniem)”	„nie są mi znane takie dane (dotyczące corocznego przechodzenia z I do II linii leczenia oraz przypadków agresywnej postaci SM)”	„W związku z uzupełnieniem programu o lek Ocrevus w programie obecne będą 3 leki. Ze względu na specyfikę ich działania zakładam że opiniowana technologia nie obejmie więcej niż 30% zakwalifikowanych do programu; Szacuję około 300 osób; Zważywszy, iż równocześnie w procesie oceny i włączenia do programu pozostaje lek Lemtrada, zakładam, że obecnie nieskutecznie leczeni rozdzielią się pomiędzy nowo wprowadzonymi lekami zależnie od indywidualnych wskazań i przeciwwskazań u poszczególnych pacjentów i decyzji lekarza prowadzącego”
dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal Konsultant wojewódzka w dziedzinie neurologii	„ok. 40 000”	„1300-2000”	„W warunkach proponowanego zapisu programu lekowego (załącznik do opinii): ok. 5% zakwalifikowanych obecnie do programów lekowych w Polsce z prognozą wzrostu w ciągu kilku lat 2-krotnie z uwagi na skuteczność, bezpieczeństwo (na podst. OPERA I, II) oraz sposób podania leku”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne: <https://ptneuro.pl/>
- American Academy of Neurology: <https://www.aan.com/>
- European Multiple Sclerosis Platform: <http://www.emsp.org/>
- National Institute for Health and Clinical Excellence: <https://www.nice.org.uk/>
- Association of British Neurologists: <https://www.theabn.org/>
- The Multiple Sclerosis Coalition: <http://ms-coalition.org/>
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis: <https://www.ectrims.eu/>

W dniu 09.08.2018 r. przeprowadzono przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących SM. Dodatkowo przeszukano stronę Prescrire International: <http://www.prescrire.org/>.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych, najbardziej aktualnych rekomendacjach (tj. opublikowanych w latach 2015-2018) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTN 2016 (Polska) Konflikt interesów: bd.</p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca leczenia stwardnienia rozsianego.</u></p> <p>Leki modyf kujące przebieg SM dzieli się na leki pierwszego wyboru (I linii), do których zalicza się IFNb, GA, fumaran dimetylu i teryflunomid, oraz leki drugiego wyboru (II linii): natalizumab, fingolimod, mitoksantron. Alemtuzumab jest kwalifikowany jako lek I linii przez Europejską Agencję Leków oraz jako lek III linii przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zamianę dotychczas stosowanego leku na jeden z preparatów drugiej linii o silniejszym działaniu. Podejmując decyzję o rozpoczęciu stosowania nowego leku, należy ocenić potencjalne korzyści z jego podawania dla chorego oraz możliwe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Jako leki II linii zaleca się fingolimod, natalizumab, alemtuzumab oraz mitoksantron.</p> <p>Ponadto fingolimod zaleca się jako lek pierwszego wyboru u chorych z agresywną postacią SM.</p> <p>W przypadku podwyższonego ryzyka rozwoju PML zaleca się badanie MRI co 3–6 miesięcy. Należy również rozważyć zamianę leku na inny lek II linii.</p> <p>W leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM można stosować mitoksantron, podawany i.v. w dawce.</p> <p>Dotychczas brakuje dowodów jednoznacznie wskazujących na możliwość zapobiegania konwersji postaci rzutowo-remisyjnej SM do wtórnie postępującej, choć nieliczne badania wskazują na jej opóźnienie. Siła zaleceń: nieokreślona.</p>
<p>AAN 2018 (USA) Konflikt interesów: (AAN ogranicza udział autorów z istotnym konfliktem interesów; szczegóły znajdują się na stronie internetowej: ann.com)</p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca stosowania DMT u dorosłych ze stwardnieniem rozsianym.</u></p> <p>Lekarz prowadzący u pacjentów z wysoką aktywnością choroby powinien zastosować jeden następujących leków: alemtuzumab, fingolimod, natalizumab [siła zaleceń: B]</p> <p>Lekarz prowadzący powinien monitorować wyniki MRI pacjenta w celu wykrycia pojawienia się nowych zmian. Informacje te powinny być wykorzystane przy podejmowaniu decyzji o dalszym leczeniu pacjentów przyjmujących DMT [siła zaleceń: B]. Lekarz powinien być świadomy, iż nowy rzut choroby lub nowe ognisko choroby wykryte za pomocą MRI mogą się pojawić już po rozpoczęciu terapii DMT, lecz zanim leczenie DMT zacznie działać [siła zaleceń: B]. Lekarz prowadzący powinien rozważyć zmianę leku z grupy DMT na inny u pacjentów, którzy przestrzegają zaleceń lekarza (compliance) i biorą aktualny lek wystarczająco długo, aby pojawił się jego efekt terapeutyczny. U pacjenta w ciągu roku terapii DMT powinien wystąpić 1 lub więcej rzutów choroby, 2 lub więcej nowych ognisk choroby w badaniu MRI lub nastąpi wzrost poziomu niepełnosprawności [siła zaleceń: B]</p> <p>Lekarz prowadzący przy podejmowaniu decyzji o zmianie leku DMT na inny z tej grupy powinien ocenić: stopień aktywności choroby, compliance, profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane), mechanizm działania leków [siła zaleceń: B].</p> <p>Lekarz prowadzący powinien rozważyć zastosowanie leku podawanego nie za pomocą wstrzyknięć lub podawanego rzadko za pomocą wstrzyknięć u pacjentów, którzy zgłaszają uciążliwość wstrzyknięć [siła zaleceń: B]</p> <p>Lekarz prowadzący powinien przedyskutować zmianę leku DMT na inny z tej grupy z pacjentem, u którego występują zdarzenia niepożądane wpływające na compliance [siła zaleceń: B]. Lekarz prowadzący powinien monitorować zmiany wyników badań laboratoryjnych u pacjentów stosujących leki z grupy DMT [siła zaleceń: B]</p> <p>Lekarz prowadzący w przypadku wystąpienia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych powinien rozważyć zmianę leku, zmniejszenia dawki lub zmniejszenie częstotliwości podawania dotychczas stosowanego leku [siła zaleceń: B]</p> <p>Lekarz prowadzący powinien poinformować pacjentów o ryzyku wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (PML ang. progressive multifocal leukoencephalopathy), jeżeli zamierza zastosować: natalizumab, fingolimod, rytuksymab, okrelizumab lub fumaran dimetylu. [siła zaleceń: B]. Lekarz prowadzący powinien rozważyć zmianę leku na DMT o niższym ryzyku PML u pacjentów leczonych natalizumabem, u których potwierdzono występowanie przeciwciał anti-JCV, zwłaszcza z indeksem powyżej 0,9 [siła zaleceń: B]</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AAN 2018 (USA)</p> <p><i>Konflikt interesów: (AAN ogranicza udział autorów z istotnym konfliktem interesów; szczegóły znajdują się na stronie internetowej: ann.com</i></p>	<p>Lekarz prowadzący powinien poinformować pacjentów o ryzyku wystąpienia zmian nowotworowych i zakażeń przy stosowaniu nowych leków z grupy DMT, dla których nie ma długookresowych danych dotyczących bezpieczeństwa [siła zaleceń: B]. Jeżeli u pacjenta z stwardnieniem rozсіяnym leczonego DMT rozwinię się choroba nowotworowa, należy rozważyć zmianę na inny lek z tej grupy, zwłaszcza u chorych dotychczas leczonych za pomocą: azatiopryny, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamid, fingolimodu, teriflunomidu, alemtuzumabu lub fumaranu dimetylu. [siła zaleceń: B]. Pacjenci z stwardnieniem rozсіяnym, u których wystąpiły poważne infekcje powiązane z stosowanym lekiem z grupy DMT, powinni zmienić leczenie na inny DMT. [siła zaleceń: B]</p> <p>Lekarz prowadzący powinien sprawdzić występowanie przeciwciał anti-natalizumab u pacjentów, u których wystąpiła reakcja po pierwszym podaniu leku lub u pacjentów, u których wystąpił rzut choroby w trakcie leczenia natalizumabem [siła zaleceń: B]. U pacjentów z przeciwciałami anti-natalizumab należy zmienić lek na inny z grupy DMT [siła zaleceń: B]</p> <p>Lekarz prowadzący powinien radzić kobietom zaprzestanie leczenia DMT zanim podejmą decyzję o zajściu w ciążę, chyba że ryzyko związane z aktywnością choroby w trakcie ciąży jest większe niż ryzyko związane z przyjmowaniem danego leku z grupy DMT w trakcie ciąży. [siła zaleceń: B]. Lekarz powinien przerwać leczenie DMT u pacjentki w ciąży, jeżeli niechcący nastąpiło podanie leku, chyba że ryzyko związane z aktywnością choroby w trakcie ciąży jest większe niż ryzyko związane z danego leku z grupy DMT w trakcie ciąży. [siła zaleceń: B]. Lekarz prowadzący nie powinien rozpocząć terapii DMT u kobiety w ciąży, chyba że ryzyko związane z aktywnością choroby w trakcie ciąży jest większe niż ryzyko związane z przyjmowaniem danego leku z grupy DMT w trakcie ciąży. [siła zaleceń: B]</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>A - najsilniejszy poziom zaleceń, bazujący na dowodach o wysokiej jakości, wymagający dużej korzyści i niskiego ryzyka,</p> <p>B – zalecenia bardziej powszechne i mniej rygorystyczne, ale nadal bazujące na dowodach i relacji korzyść–ryzyko,</p> <p>C – najniższy dopuszczalny poziom zaleceń AAN, przydatny w zakresie praktyki klinicznej.</p>
<p>ECTRIMS EAN 2018 (Europa)</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów (szczegóły str. 112 wytycznych)</i></p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca leczenia farmakologicznego chorych ze stwardnieniem rozсіяnym.</u></p> <p>W przypadku wykazywania objawów aktywności choroby pomimo leczenia interferonem lub octanem glatirameru (rzuty i/lub postęp niepełnosprawności i/lub aktywność potwierdzona badaniem MRI po 6/12 miesiącach) zaleca się zastosowanie skuteczniejszego leczenia. W wytycznych wymieniono alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab [siła zaleceń: silna rekomendacja].</p> <p>W leczeniu aktywnej postaci RRMS wybór leku (interferon beta-1b, interferon beta-1a –sc, im-, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, teryflunomidem, fumaranem dimetylu, kladrybiną, fingolimodem, daklizumabem, natalizumabem, okrelizumabem, alemtuzumabem) od średnio do wysoko skutecznego będzie zależał od charakterystyki pacjenta i chorób współistniejących, nasilenia i aktywności choroby, profilu bezpieczeństwa danego leku oraz dostępności leku. [konsensus ekspertów]</p> <p>W trakcie dobierania leku do zastosowania u pacjentów po niepowodzeniu leczenia I linii należy wziąć pod uwagę: charakterystykę pacjenta i schorzenia współwystępujące, profil bezpieczeństwa leków oraz poziom aktywności/zaawansowania choroby. [konsensus ekspertów]</p> <p>W przypadku zaprzestania terapii wysokoefektywnym lekiem z powodu braku efektów leczenia lub bezpieczeństwa terapii, należy rozważyć zastosowanie innego wysokoefektywnego leku. W trakcie wyboru terapii należy uwzględnić: aktywność choroby, okres półtrwania i aktywność biologiczną poprzedniej terapii, możliwość nawrotu choroby. [konsensus ekspertów]</p> <p>Leczenie DMT powinno być kontynuowane u pacjentów ze stabilną chorobą (klinicznie i w badaniu MRI) i u których nie występują problemy z tolerancją i bezpieczeństwem terapii. [słaba]</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>Poziom dowodów naukowych opisano zgodnie ze standardami GRADE. Siłę rekomendacji określono na: silną (strong), słabą (weak) oraz <i>konsensus ekspertów (consensus statement)</i>.</p>
<p>MSC 2017 (USA)</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów (szczegóły str. 1-2 wytycznych)</i></p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca stosowania DMT w stwardnieniu rozсіяnym.</u></p> <p>Do DMT ze wskazaniem rzutowa postać SM należą: daklizumab, octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, fingolimod, teryflunomid, natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab, mitoksantron.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ABN 2015 (Wielka Brytania) <i>Konflikt interesów: (szczegóły związane z listą sponsorów ABN zawarto na str. 227 wytycznych)</i></p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca zalecanego przepisywania DMT w stwardnieniu rozsianym.</u></p> <p>Leki modyfikujące przebieg choroby podzielono na dwie grupy pod względem ich skuteczności. Do kategorii pierwszej, tj. leków o umiarkowanej skuteczności zaliczono: β-interferony (w tym pegylowany β-interferon), octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod. Do kategorii drugiej – leków o wysokiej skuteczności zaliczono: alemtuzumab i natalizumab.</p> <p>U chorych z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia (≥ 1 rzut choroby w ciągu ostatniego roku, oraz ≥ 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu gadolinowemu lub ≥ 9 zmian w sekwencji T2 w obrazie MRI głowy) interferonem β lub octanem glatirameru zaleca się jeden z leków z kategorii drugiej - alemtuzumab lub natalizumab (porównanie pośrednie wskazuje, że charakteryzują się one podobną skutecznością).</p> <p>Zaleca się rozważyć zaprzestanie leczenia DMT w sytuacjach: występowania znaczących działań niepożądanych; rozwoju nierzutowej, wtórnie postępującej postaci SM (SPMS).</p> <p>Wskazano, że wytyczne będą wymagały ponownej aktualizacji, jeśli inne technologie zostaną zarejestrowane (w tym okrelizumab).</p> <p>Siła zaleceń: nieokreślona</p>

DMT - leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *Disease Modifying Drugs*); **GA** - Octan glatirameru (z ang. *Glatiramer Acetate*); IFN β 1a - interferon beta-1a; IFN β 1b - interferon beta-1b; **MRI** - Obrazowanie rezonansem magnetycznym (z ang. *Magnetic Resonance Imaging*); **RES** – postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby SM (z ang. *Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis*); **PML** - Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (z ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*); **RRMS** - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*); **SM** - stwardnienie rozsiane (z łac. *Sclerosis Multiplex*); **SOT** - postać z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brak odpowiedzi na leczenie (z ang. *Suboptimally Treated Multiple Sclerosis*); **SPMS** - wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*).

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTN 2016 u chorych z RRMS zaleca się leki modyfikujące przebieg choroby. Do leków pierwszego wyboru (I linia) należą: IFN β , GA, fumaran dimetylu i teryflunomid, natomiast leczenie drugiego rzutu (II linia) obejmuje: natalizumab, fingolimod, mitoksantron, alemtuzumab.

W brytyjskiej wytycznej DMT dzielone są na dwie grupy biorąc pod uwagę ich skuteczność. Do leków o umiarkowanej skuteczności zalicza się: β -interferony (w tym pegylowany β -interferon), octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod. Natomiast do leków o wysokiej skuteczności - alemtuzumab i natalizumab.

W przypadku wykazywania objawów aktywności choroby pomimo leczenia interferonem lub octanem glatirameru (rzuty i/lub postęp niepełnosprawności i/lub aktywność potwierdzona badaniem MRI po 6/12 miesiącach) zaleca się zastosowanie skuteczniejszego leczenia. Wymieniane są wówczas alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab (ECTRIMS EAN 2018).

Amerykańskie wytyczne (AAN 2018) zalecają zastosowanie u pacjentów z wysoką aktywnością choroby jeden następujących leków: alemtuzumab, fingolimod, natalizumab.

Okrelizumab został wymieniony w 3 najnowszych wytycznych (AAN 2018, ECTRIMS EAN 2018 i MSC 2017), lecz nie przedstawiono szczegółowych zaleceń dotyczących stosowania tego produktu leczniczego.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymało 5 odpowiedzi, przy czym jeden z ekspertów zgłosił występowanie konfliktu interesów. W związku z powyższym w AWA uwzględniono opinie 4 ekspertów, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Poniższe opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
<p>prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Przewodniczący Sekcji Stwardnienia Rozsianego PTN</p>	<p>fingolimod – 65% natalizumab – 35%</p>	<p>„nie znam ceny leku”</p>	<p>„brak randomizowanych badań porównawczych”</p>

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
Prof. dr hab. n. med. Alina Kuliakowska Zastępca Kierownika Kliniki Neurologii i Oddziału Udarowego	fingolimod – ok. 65-70% natalizumab – ok. 30-35%	„Opakowanie natalizumabu jest tańsze o kilkaset zł niż opakowanie fingolimodu”	„Brak randomizowanych badań porównujących skuteczność obu leków”
Magdalena Fac-Skhirtladze Sekretarz Generalna Rady Głównej PTSR	fingolimod – 60% natalizumab – 40%	„Alemtuzumab (obecnie w Polsce nier refundowany, w ocenie AOTM); spośród refundowanych obecnie w Polsce - fingolimod”	„QUALY 7.84 dla fingolimod; 8.93 dla natalizumab; 9.64 dla ocrelizumab; 10,9 dla alemtuzumab” (źródło Zimmermann 2018)
dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal Konsultant wojewódzka w dziedzinie neurologii	„Terapia dostępna w 2 linii leczenia: fingolimod oraz natalizumab” – „ok. 9% wszystkich pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym leczonych w ramach programów lekowych”	-	„Zgodnie z dostępnymi danymi porównawczymi: równowartościowe lub na korzyść natalizumabu”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.51), obecnie w analizowanym wskazaniu finansowany jest ze środków publicznych w Polsce program lekowy: „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)” B.46 i uwzględnia on następujące substancje czynne: natalizumab oraz fingolimod. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Program lekowy „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)” B.46								
natalizumab	Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990084333	6367,68	6686,06	6686,06	bezpłatny	0
fingolimod	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	5909990856480	6789,42	7128,89	7128,89	bezpłatny	0

Należy zwrócić uwagę, iż w przedstawionych poniżej danych (otrzymanych pismem znak: DGL.4450.200.2018 2018.45658.PD IK: 220791 z dnia 22.08.2018 r.) dotyczących wydatków NFZ związanych z realizacją programu lekowego (PL) B.46 „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)” znajdują się również koszty leczenia pacjentów z szybko postępującą postacią RRMS, którzy nie są częścią populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

Tabela 11. Kwota refundacji przeznaczona na leki stosowane w ramach PL B.46 w latach 2015-2018

Substancja czynna	Kwota refundacji [PLN]			
	2015	2016	2017	2018*
fingolimod	5 480 835,93	16 342 563,46	22 927 352,77	13 834 821,68
natalizumab	1 702 230,21	5 478 411,76	8 340 429,14	5 077 902,12

* dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń-czerwiec.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
fingolimod	<p>„Polska praktyka kliniczna uwarunkowana jest poprzez aktualny status refundacyjny i w znacznej mierze odpowiada rekomendacjom określonym w wytycznych praktyki klinicznej. W ramach programu lekowego PL. B.46 pacjenci po niepowodzeniu z aktywną postacią RRMS pomimo terapii I linii mogą otrzymywać leczenie z wykorzystaniem fingolimodu lub natalizumabu. Terapie te w praktyce klinicznej będą zastępowane przez ocenianą interwencję, przez co stanowią potencjalne technologie referencyjne w analizie klinicznej.</p> <p>Ponadto wstępna ocena dostępności dowodów naukowych wykazała, iż zarówno badana technologia, jak i fingolimod oraz natalizumab oceniane były w badaniach RCT z podwójnym zaślepieniem, przy czym pacjenci z historią wcześniejszego leczenia włączani byli jedynie do badań oceniających okrelizumab oraz fingolimod. Badanie porównujące natalizumab z PLC przeprowadzone zostało wyłącznie wśród pacjentów uprzednio nieleczonych, stąd brak jest dowodów pozwalających na oszacowanie potencjalnego wpływu wcześniejszego leczenia na efekt kliniczny natalizumabu.</p> <p>Dodatkowo, należy podkreślić, iż ze stosowaniem natalizumabu wiąże się ryzyko wystąpienia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) – oportunistycznego zakażenia wirusowego mózgu, które może prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu. Udowodniono, że najbardziej narażeni na wystąpienie PML są pacjenci, u których wykryto obecność przeciwciał przeciw wirusowi JCV (którego aktywacja związana jest z rozwojem PML), a także pacjenci leczeni natalizumabem dłużej niż 2 lata. Wysokie ryzyko PML obserwuje się ponadto u pacjentów z historią wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego. Z tego względu leczenie natalizumabem ograniczone jest do populacji pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anty-JCV oraz do chorych nieleczonych wcześniej lekami immunosupresyjnymi. Ponadto po 2 latach terapii natalizumabem indywidualnie rozważa się stosunek korzyści do ryzyka związanego z dalszym leczeniem. Ze względu na powyższe, natalizumab jest lekiem zarezerwowanym wyłącznie dla najcięższych przypadków SM.</p> <p>Profil działania okrelizumabu sprawia, że jest on głównie alternatywą dla fingolimodu, który ponadto nie jest związany z ograniczeniami w stosowaniu jak wyżej wymieniony natalizumab.</p> <p>Powyższe przekłada się na aktualną praktykę kliniczną. Obecnie w ramach programu B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” o wiele częściej stosowanym lekiem jest fingolimod. Zarówno w roku 2016, jak i 2017 roku otrzymało go znacznie więcej pacjentów (odpowiednio 634 i 719 pacjentów) niż natalizumab (odpowiednio 357 i 402 pacjentów). Warto zaznaczyć, że podane liczby w przypadku natalizumabu są zawyżone, gdyż poza populacją pacjentów po niepowodzeniu leczenia, dotyczą także pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się postacią SM.</p> <p>Mając na uwadze powyższe, jako technologię referencyjną dla okrelizumabu w ramach analiz HTA wybrano fingolimod, gdyż jest to lek rekomendowany do stosowania w populacji zbliżonej do docelowej przez wszystkie wytyczne praktyki klinicznej, finansowany aktualnie ze środków publicznych w Polsce, często stosowany w praktyce klinicznej oraz posiadający udowodnioną skuteczność w badaniach najwyższej jakości uwzględniających pacjentów z historią wcześniejszego leczenia.”</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi HTA Agencji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zgodnie z opiniami ekspertów otrzymanymi przez Agencję są to NAT i FNG.</p> <p>W analizach wnioskodawcy NAT i FNG zostały uwzględnione jako komparator jedynie w AWB, natomiast w AKL i AE uwzględniono jako komparator jedynie FNG.</p> <p>Uwzględnione komparatory są zgodne z rozporządzeniem w sprawie minimalnych, które wymaga porównania z jedną technologią medyczną.</p>

Warto zwrócić uwagę, że od 1 lipca 2018 r. poszerzono kryteria kwalifikacji do leczenia natalizumabem w programie B46, poprzez usunięcie zapisu dotyczącego braku stwierdzonej obecności przeciwciał anty-JCV. Zniesiono także ograniczenie dotyczące maksymalnego czasu leczenia tą substancją czynną.

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

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii okrelizumabem (OKR) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których choroba pozostaje aktywna pomimo leczenia interferonem beta (IFN β), pegylowanym interferonem beta 1a (peg-IFN β -1a), octanem glatirameru (GA), teryflunomidem (TERI) lub fumaranem dimetylu (DMF).

Wnioskodawca na potrzeby przeglądu systematycznego wykonał 2 oddzielne wyszukiwania:

„W ramach analizy klinicznej przeprowadzono przeszukanie ukierunkowane na odnalezienie badań randomizowanych porównujących OKR względem zdefiniowanego komparatora FNG, a w przypadku ich braku porównujących OKR z innym komparatorem. Z uwagi na fakt, że dla ocenianej interwencji zidentyfikowano tylko dwa badania RCT dotyczące porównania OKR z IFNB-1a-sc, poszukiwano także badań RCT umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono także przeszukanie ukierunkowane na odnalezienie przeglądów systematycznych oraz badań dla efektywności rzeczywistej OKR.”

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczącego odnalezienia badań randomizowanych, umożliwiających porównanie OKR z FNG. Kryteria włączenia do przeglądu dotyczącego przeglądów systematycznych oraz badań opisujących efektywność rzeczywistą (RWD, ang.: *real-world data*) OKR w porównaniu do FNG znajdują się w rozdz. 2.2. tabela 3. AKL wnioskodawcy. W obu przeglądach uwzględniono identyczne kryteria włączenia dla populacji i interwencji.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>„Populację docelową analiz stanowią: dorośli pacjenci z RRMS (rozpoznanie wg kryteriów McDonalda 2017), u których pomimo co najmniej rocznego cyklu leczenia interferonem beta (IFNB), pegylowanym interferonem beta 1a (peg-IFNB-1a), octanem glatirameru (GA), teryflunomidem (TERI) lub fumaranem dimetylu (DMF) choroba pozostaje aktywna, co definiowane jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po 6 miesiącach leczenia wymagającego leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), oraz stwierdzenie w obrazie MRI obecności więcej niż 1 nowej zmiany gadolino-zależnej (Gd+) lub więcej niż 2 nowych zmian w sekwencji T2 po 12 miesiącach leczenia. <p>W trakcie procesu selekcji badań do analizy poszukiwano badań odpowiadających populacji docelowej zgodnie z PICO (...). Jednakże ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej, do analizy włączono wszystkie badania dotyczące dorosłych pacjentów z RRMS, bez względu na stopień zaawansowania i linię leczenia (populacja ogólna). Z uwagi na niewielkie różnice w kryteriach diagnostycznych na przestrzeni lat, do analizy włączano wszystkich pacjentów z klinicznie zdiagnozowanym RRMS, niezależnie od zastosowanych kryteriów diagnostycznych.”</p>	<p>„Postać SM pierwotnie postępująca - primary progressive Postać SM wtórnie postępująca - secondary progressive”</p>	<p>W związku z nieodnalezieniem badań dotyczących wnioskowanej populacji, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania obejmujące populację znacznie szerszą niż wnioskowana (m.in. pacjenci leczeni w I linii).</p>
Interwencja	„Okrelizumab zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania”	„Dawkowanie inne niż zarejestrowane”	brak uwag
Komparatory	<p>Komparator podstawowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fingolimod (FIN) <p>Komparatory pomocnicze (w celu utworzenia sieci połączeń w MTC):</p> <ul style="list-style-type: none"> Interferon beta 1a podawany podskórnie (IFNβ-1a-SC) lub interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNβ-1a-IM) Interferon beta 1b podawany podskórnie (IFNβ-1b-SC) Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a) Octan glatirameru (GA) Natalizumab (NAT) Teryflunomid (TERI) Fumaran dimetylu (DMF) Daklizumab (DAC)* Mitoksantron Alemtuzumab Kladrybina 	„Dawkowanie inne niż zarejestrowane”	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	Do analizy włączano tylko porównania, w których terapie w analizowanych ramionach stosowano zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania. Uwzględniano jedynie takie porównania, które umożliwiały zbudowanie zamkniętej sieci połączeń pomiędzy interwencjami. Do analizy włączano badania porównujące wymienione interwencje z placebo (PLC) lub pomiędzy sobą.”		
Punkty końcowe	<p>„Rzuty choroby oceniane jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> Roczna częstość rzutów choroby (ARR) Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby <p>Poziom niesprawności oceniany jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> Utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 12 tygodni (CDP12) Utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 24 tygodnie (CDP24) Utrwalona poprawa sprawności trwająca przez 12 tyg. <p>Zmiany w obrazie MRI definiowane jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak zmian Gd+ w obrazie T1 Brak nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 Liczba zmian Gd+ w obrazie T1 Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 Liczba nowych zmian hipointensywnych w obrazie T1 Procentowa zmiana objętości mózgu <p>Ocena funkcjonowania pacjenta wg złożonej skali sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC)</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli brak aktywności choroby (NEDA) oraz brak aktywności i progresji choroby (NEPAD)</p> <p>Jakość życia oceniona za pomocą skali SF-36</p> <p>Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek powodu</p> <p>Bezpieczeństwo”</p>	nie przedstawiono	<p>Oceniane w AKL punkty końcowe (PK) są zbliżone do kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie z wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Na podstawie uwzględnionych PK jest możliwa prawidłowa ocena postępów leczenia.</p> <p>Wnioskodawca uwzględnił takie same kryteria włączenia dotyczące ocenianych PK dla porównania pośredniego (MTC) i bezpośredniego.</p> <p>Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla uwzględnienia oceny jakości życia wyłącznie za pomocą skali SF-36</p>
Typ badań	„Randomizowane badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem o okresie obserwacji co najmniej 48 tygodni; Randomizowane badania kliniczne bez zaślepienia lub z pojedynczym zaślepieniem o okresie obserwacji co najmniej 48 tygodni – tyko w przypadku braku innej możliwości utworzenia sieci połączeń w MTC oraz w ramach analizy wrażliwości; Badania zawierające porównania umożliwiające dokonanie przejść w metaanalizie sieciowej”	„Badania obserwacyjne Opisy pojedynczych przypadków (case study) Przeglądy systematyczne Badania kliniczne bez randomizacji”	Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla uwzględnienia w przeglądzie systematycznym jedynie badań RCT z min 48 tyg. okresem obserwacji.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	„Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim; Badania przeprowadzone u ludzi; Badania w postaci pełnotekstowych publikacji głównych. Publikacji dodatkowych lub doniesień kongresowych poszukiwano wyłącznie w przypadku, gdy w treści publikacji głównej nie odnaleziono wyników dla zdefiniowanych punktów końcowych. W przypadku badań dla OKR uwzględniano wszystkie rodzaje źródeł danych (w postaci pełnych tekstów, raportów z badań klinicznych, a także doniesienia kongresowe) – opublikowane oraz nieopublikowane”	nie przedstawiono	Wnioskodawca nie przedstawił szczegółowych kryteriów włączenia publikacji dotyczących innych niż OKR interwencji, odnoszących się do typu publikacji. Z przedstawionego obok opisy wynika jednak, że dla wszystkich innych interwencji nie uwzględniano m.in. doniesień konferencyjnych. Nie przedstawiono uzasadnienia dla takiego postępowania. Może do powodować np. błąd raportowania.

* Zgodnie z zaleceniem EMA, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla daklizumabu dnia 7 marca 2018 roku zostało zawieszono, a sam daklizumab został wycofany z obrotu. Jednakże w momencie tworzenia AKL wnioskodawcy był zarejestrowaną i dopuszczoną do obrotu opcją terapeutyczną, stąd w ramach zgodności z protokołem lek ten pozostawiono jako komparator pomocniczy w AKL wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano październik 2017 r. (ostatnia aktualizacja 03.04.2018 r.). Dodatkowo przeszukano również:

- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe konferencji, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką stwardnienia rozsianego (ECTRIMS, EAN, NMSS, AAN),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, EMA),
- stronę producentów (Roche, Novartis).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach j Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz populacji docelowej przedmiotowego wniosku. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 08.08.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy innych niż uwzględnione w ostatecznej wersji AKL wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące RCT:

- 2 badania dotyczące OKR (OPERA I, OPERA II);
- 4 badania oceniające FNG (TRANSFORMS, GOLDEN, FREEDOMS I, FREEDOMS II);
- 1 badanie oceniające DMF (DEFINE);
- 3 badania oceniające TERI (TEMPO, TOWER, TENERE);
- 7 badań oceniających GA (Copolymer 1 MS, Boiko 2018, CombiRx, REGARD, BEYOND, Calabrese 2012, CONFIRM);
- 2 badania oceniające DAC (DECIDE, SELECT);
- 7 badań oceniających IFN β (Stępień 2013, INCOMIN, EVIDENCE, BRAVO, MSCRG, PRISMS, IFNB MS).

W ramach wyszukiwania przeglądów systematycznych oraz badań RWD dla OKR odnaleziono 3 przeglądy systematyczne oceniające skuteczności i bezpieczeństw OKR: ICER 2017, Siddiqui 2017, Deleu 2016. Nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej dla ocenianej technologii medycznej.

W ramach wyszukiwania odnaleziono również 1 publikację dotyczącą efektywności praktycznej: abstrakt konferencyjny Moss 2018, jednak nie zostało ono włączone do AKL wnioskodawcy ze względu na zbyt krótki czas obserwacji (3 miesiące). Badanie dotyczyło dużo szerszej populacji niż wnioskowana – uczestniczyli w nim pacjenci z różnymi postaciami SM.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
okrelizumab			
OPERA I Hauser 2017 <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann – La Roche	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, prowadzone w grupach równoległych;</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 96 tyg. + 48 tyg. <i>follow up</i></p> <p><u>Czas trwania:</u> sierpień 2011 r. – listopad 2019 r. (przewidywany termin zakończenia)</p> <p><u>Interwencja:</u> OKR: infuzja dożylna w dawce 600 mg podawana co 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 300 mg, podana 1. i 15. dnia); IFNβ-1a-sc: podawany podskórnie w dawce 44 µg 3 x w tygodniu PLC: podawane obu grupom w celu zachowania zaślepienia. Grupa OKR otrzymywała PLC zgodnie z dawkowaniem IFNβ-1a-sc, grupa IFNβ-1a-sc otrzymywała PLC zgodnie z dawkowaniem OKR.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> wszyscy pacjenci przed infuzją 100 mg metyloprednizolonu; rekomendowano stosowanie profilaktycznego leczenia przeciwbólowego, przeciwgorączkowego i antyhistaminowego, jednak decyzja co do ich zastosowania zależała od decyzji ośrodka prowadzącego leczenie; dozwolone było leczenie reakcji związanych z podaniem leków.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18–55 lat, • SM zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonalda z 2010 r., • Uzyskanie wyniku w skali EDSS 0–5,5 pkt, • ≥ 2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed skринingiem lub ≥ 1 kliniczny rzut choroby w ciągu ostatniego roku przed skринingiem, • Wynik badania MRI mózgu wskazujący na nieprawidłowości związane z SM, • Brak neurologicznego pogorszenia przez co najmniej 30 dni przed skринingiem i 1. wizytą kontrolną badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza PPMS, • Uprzednia terapia celowana ukierunkowana na limfocyty B lub terapia innymi lekami immunosupresyjnymi, tj: alemtuzumab, anty-CD4, kładrybina, mitoksantron, daklizumab, DMF, teryflunomid, lakwinimod oraz radioterapia całego ciała lub transplantacja szpiku kostnego, • RRMS trwające > 10 lat, przy jednoczesnym osiągnięciu podczas skринingiem wyn ku w skali EDSS ≤ 2 pkt. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa OKR: 410 Grupa IFNβ-1a-sc: 411</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> ARR</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> CDP12, CDP24, CDI12, całkowita liczba zmian Gd+, całkowita liczba nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych, całkowita liczba nowych zmian T1 zależnych, zmiana pkt w skali MSFC oraz w komponencie fizycznej skali SF-36, odsetek pacjentów z brakiem dowodów dotyczących aktywności choroby i wynikiem baseline ≥ 2 pkt w skali EDSS, bezpieczeństwo</p>
OPERA II Hauser 2017 <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann – La Roche	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, prowadzone w grupach równoległych;</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 96 tyg. + 48 tyg. <i>follow up</i></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18–55 lat, • SM zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonalda z 2010 r., • Uzyskanie wyniku w skali EDSS 0–5,5 pkt, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> ARR</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> CDP12, CDP24, CDI12, całkowita liczba zmian Gd+, całkowita liczba nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych, całkowita liczba nowych zmian T1 zależnych</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>OPERA II <i>Hauser 2017</i> <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann – La Roche</p>	<p><u>Czas trwania:</u> wrzesień 2011 r. – maj 2020 r. (przewidywany termin zakończenia) <u>Interwencja:</u> OKR: infuzja dożylna w dawce 600 mg podawana co 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 300 mg podana 1. i 15. dnia) IFNβ-1a-sc: podawany podskórnie w dawce 44 μg 3 x w tygodniu <u>Leczenie dodatkowe:</u> wszyscy pacjenci przed infuzją 100 mg metyloprednizolonu; rekomendowano stosowanie profilaktycznego leczenia przeciwbólowego, przeciwgorączkowego i antyhistaminowego, jednak decyzja co do ich zastosowania zależała od decyzji ośrodka prowadzącego leczenie; dozwolone było leczenie reakcji związanych z podaniem leków.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed skringiem lub ≥ 1 kliniczny rzut choroby w ciągu ostatniego roku przed skringiem, • Wynik badania MRI mózgu wskazujący na nieprawidłowości związane z MS, • Brak neurologicznego pogorszenia przez co najmniej 30 dni przed skringiem i 1. wizytą kontrolną badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza PPMS, • Uprzednia terapia celowana ukierunkowana na limfocyty B lub terapia innymi lekami immunosupresyjnymi, tj: alemtuzumab, anty-CD4, kladrybina, mitoksantron, daklizumab, DMF, teryflunomid, lakwinimod oraz radioterapia całego ciała lub transplantacja szpiku kostnego, • RRMS trwające > 10 lat, przy jednoczesnym osiągnięciu podczas skringiem wyniku w skali EDSS ≤ 2 pkt. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa OKR: 417 Grupa IFNβ-1a-sc: 418</p>	<p>, zmiana pkt w skali MSFC oraz w komponencie fizycznej skali SF-36, odsetek pacjentów z brakiem dowodów dotyczących aktywności choroby i wynikiem baseline ≥ 2 pkt w skali EDSS, bezpieczeństwo</p>
fingolimod			
<p>FREEDOMS I <i>Kappos 2010</i> <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych <u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 24 mies. <u>Czas trwania:</u> styczeń 2006 – lipiec 2009 r. <u>Interwencja:</u> FNG po w dawce 0,5 mg OD PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję <u>Leczenie dodatkowe:</u> Standardowa dawka kortykosteroidów (MP w dawce do 1000 mg/dobę przez 3-5 dni) w razie wystąpienia rzutu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-55 lat, • RRMS wg kryteriów McDonald'a, • ≥1 udokumentowany rzut na rok przed rekrutacją lub ≥2 udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach, • wynik EDSS ≤5,5 pkt. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rzut choroby lub terapia kortykosteroidami w ciągu 30 przed rozpoczęciem badania, • aktywna infekcja, obrzęk płamki żółtej, cukrzyca, • immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie, • istotna klinicznie choroba systemowa, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Częstość występowania rzutów choroby w ciągu 1 roku. <u>Pozostałe (wybrane):</u> Czas do progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 i 6 mies., czas do wystąpienia pierwszego rzutu, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym, zmiana wyniku EDSS oraz MSFC, zmiany w obrazie MRI, bezpieczeństwo, utrata z badania.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
FREEDOMS I Kappos 2010 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Novartis Pharma		<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie terapii IFNβ lub GA w ciągu 3 mies. przed randomizacją. <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa FNG: 425 Grupa PLC: 418	
FREEDOMS II Calabresi 2014 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Novartis Pharma	Wielośrodkowe randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych <u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 24 mies. <u>Czas trwania:</u> czerwiec 2006 – sierpień 2011 <u>Interwencja:</u> FNG po w dawce 0,5 mg podawany OD PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję <u>Leczenie dodatkowe:</u> Kortykosteroidy w przypadku rzutu.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-55 lat, • RRMS wg kryteriów McDonald'a, • ≥ 1 udokumentowany rzut na rok przed rekrutacją lub ≥ 2 udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach, • wynik EDSS 0,0-5,5 pkt, • brak nowego rzutu i leczenia kortykosteroidami w ciągu 30 dni przed randomizacją, • pacjenci nieleczeni oraz wcześniej leczeni, jeśli terapia IFNβ lub GA została zakończona na ≥ 3 mies. a NAT ≥ 6 mies. przed randomizacją. W kryteriach odnoszono się bezpośrednio do efektywności lub braku efektywności poprzedniego leczenia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • aktywna infekcja, obrzęk płamki żółtej, cukrzyca; • nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkami), • wybrane choroby serca, płuc lub wątroby, • immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie, • inna, istotna klinicznie choroba systemowa. <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa FNG: 358 Grupa PLC: 355	<u>Pierwszorzędowy:</u> Częstość występowania rzutów choroby w ciągu 2 lat <u>Pozostałe (wybrane):</u> Częstość występowania rzutów choroby w ciągu całego okresu badania, zmiana MRI, odsetek pacjentów wolnych od progresji niepełnosprawności, odsetek pacjentów wolnych od rzutów, zmiana wyniku MSFC, jakość życia (EQ-5D, PRIMUS), zmęczenie (mFIS), bezpieczeństwo, utrata z badania.
GOLDEN Comi 2017 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals	Randomizowane, wielośrodkowe badanie IV fazy, prowadzone w grupach równoległych. Zastosowano pojedyncze zaślepienie – personel oceniający efekty leczenia. <u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-60 lat, • RRMS zgodnie z kryteriami McDonald'a, • EDSS 0,0-5,0 pkt, 	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana wyników testów neuropsychologicznych SRT-LTS, SRT-CLTR, SPART, SDMT, PASAT 3, PASAT 2, SRT-D, SPART-D, WLG, DKEFS

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
GOLDEN Comi 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals	<u>Okres obserwacji:</u> 18 mies. <u>Czas trwania:</u> kwiecień 2011 – marzec 2017 r. <u>Interwencja:</u> FNG (Gilenya) po w dawce 0,5 mg OD IFNβ1b sc w dawce 250 µg EOD <u>Leczenie dodatkowe:</u> bd	<ul style="list-style-type: none"> 1 rzut choroby w ciągu ostatniego roku lub 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat, jeśli wykazano zmiany w badaniu MRI wykonanym w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania, pacjenci z zaburzeniami poznawczymi potwierdzonymi podczas badań skriningowych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci stosujący wielotygodniową terapię IFN (IFNβ1a/b) z niezadowalającą odpowiedzią na leczenie, pacjenci z wysoce aktywnymi postaciami SM; pacjenci z istotną klinicznie depresją wg DSM-IV (aktualnie lub w wywiadzie), pacjenci, u których stwierdzono przewlekłą chorobę układu odpornościowego, inną niż MS (np. zespół niedoboru odporności) w wywiadzie. <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa FNG: 80 Grupa INFβ1b-sc: 28	<u>Pozostałe (wybrane):</u> zmiany w obrazie MRI, jakość życia, roczna częstość rzutów, pacjenci bez rzutów, profil bezpieczeństwa
TRANSFORMS Cohen 2010a <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych <u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 12 mies. <u>Czas trwania:</u> maj 2006 – czerwiec 2011 r. <u>Interwencja:</u> FNG po w dawce 0,5 mg OD INFβ1a (Avonex) im w dawce 30 µg OW <u>Leczenie dodatkowe:</u> Standardowa dawka kortykosteroidów (MP w dawce do 1000 mg/dobę przez 3-5 dni) w razie wystąpienia rzutu.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-55 lat, RRMS wg kryteriów McDonald'a, ≥1 udokumentowany rzut na rok przed włączeniem do badania lub ≥2 udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach, wynik EDSS 0,0-5,5 pkt <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> rzut choroby lub terapia kortykosteroidami w ciągu 30 przed włączeniem do badania, aktywna infekcja, obrzęk płamki żółtej, cukrzyca, immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie, inna, istotnie kliniczna choroba systemowa. <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa FNG: 431 Grupa INFβ1a-im: 435	<u>Pierwszorzędowy:</u> Roczna częstość rzutów <u>Pozostałe (wybrane):</u> czas do potwierdzonej progresji niepełnosprawności, jakość życia, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I-rzędowym punkcie końcowym, progresja choroby wg. EDSS, zmiana wyniku EDSS i MSFC, zmiany w obrazie MRI, bezpieczeństwo

Szczegółowe opisy wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajdują się w rozdziale 3.2 i Aneksie B.1 AKL wnioskodawcy.

W ramach długookresowej analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki abstraktu konferencyjnego Hauser 2017 w którym uwzględniono dane dla szerszej populacji pacjentów (chorzy z RRMS i PPMS).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości uwzględnionych w przeglądzie systematycznym badań. Jakość badań randomizowanych (26 RCT) została sprawdzona za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook (rozdz. 3.2.3 AKL wnioskodawcy). Włączone do AKL wnioskodawcy opracowania wtórne oceniono za pomocą AMSTAR II (rozdz. 6 AKL wnioskodawcy).

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dotyczących OKR i FNG zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Poniższa tabela przedstawia zweryfikowane stanowisko z AKL wnioskodawcy. Ocena jakości pozostałych badań RCT, wykorzystanych w trakcie porównania pośredniego metodą MTC znajduje się w AKL wnioskodawcy (rozdz. 3.2.3).

Tabela 15. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analityka Agencji

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
okrelizumab							
OPERA I	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	niskie
OPERA II	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	niskie
fingolimod							
FREEDOMS	niskie	ryzyko niejasne	niskie	niskie	ryzyko niejasne	niskie	niskie
FREEDOMS II	niskie	ryzyko niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
TRANSFORMS	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
GOLDEN	ryzyko niejasne	ryzyko niejasne	wysokie	niskie	wysokie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Przedstawione poniżej ograniczenia dotyczą wszystkich badań włączonych do porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach AKL wnioskodawcy (26 RCT).

„Wszystkie włączone do analizy badania zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. Większość prac przeprowadzono w reżimie podwójnego zaślepienia, w czterech badaniach zastosowano zaślepienie pojedyncze (lub częściowe), natomiast jedną pracę przeprowadzono metodą otwartej próby (INCOMIN).

Większość badań to próby kliniczne fazy III; jedno badanie zaprojektowano jako badanie fazy II, a dwie prace opisano jako badania kliniczne fazy IV. Tylko 5 prac przeprowadzono na małych liczebnie próbach (<100 pacjentów), w tym dwie dla porównania IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC (Stępień 2013 oraz INCOMIN), jedną porównującą GA vs IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM (Calabrese 2012), jedną porównującą GA vs PLC (Boiko 2018) oraz jedną odnoszącą się do porównania FIN vs IFNB-1b-SC (GOLDEN). Okres interwencji w większości prac wynosił 24–36 miesięcy, w 6 pracach był krótszy i wynosił 12 miesięcy (Boiko 2018, TRANSFORMS, TENERE, TOWER, DEFINE) lub 18 miesięcy (GOLDEN); z kolei w jednej pracy (SELECT) okres ten był najdłuższy, i wynosił 52 miesiące.

W większości badań wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia, zakładając włączenie wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W części prac zaadaptowano zmodyfikowaną analizę ITT, polegającą na uwzględnianiu wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

We wszystkich pracach uwzględniano dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią MS, potwierdzoną wg kryteriów obowiązujących w danym okresie czasu.

We włączonych badaniach przeważał odsetek kobiet – mężczyźni stanowili w uwzględnionych ramionach od 19% do 38% badanych. Średni wiek pacjentów w poszczególnych pracach był zbliżony i wahał się w granicach od 32,6 do 40,6 lat.

W zdecydowanej większości badań czas trwania choroby oscylował w granicach od 4 do 9 lat. Jedynie w dwóch badaniach (CombiRx i Stępień 2013) choroba pacjentów trwała średnio od około roku do 2 lat, z kolei w badaniu FREEDOMS II średni czas trwania choroby oszacowano na >10 lat. Różnice w zakresie tego parametru mogą wynikać z faktu, iż w badaniach różnie interpretowano początek choroby - w części badań było to pojawienie się pierwszych objawów, z kolei w niektórych badaniach za moment zachorowania uznawano oficjalną diagnozę MS. Należy podkreślić, iż pomimo różnic w zakresie raportowanego czasu trwania choroby poszczególne badania wykazywały homogenność pod względem stopnia zaawansowania choroby wg EDSS. Wartość tego parametru była zbliżona we wszystkich badaniach i mieściła się w przedziale od 1,9 do 3,0 pkt. Porównywalna była również średnia liczba rzutów w ciągu ostatniego roku, która wynosiła od 1,0 do 1,7.

W kilku pracach kryterium kwalifikacji pacjentów do badania był brak wcześniejszego leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby. W większości badań dopuszczano jednak stosowanie DMT, a odsetek osób wcześniej leczonych wahał się w zależności od badania od 9% do 74%. W pracach, w których uściślono jakie leki stosowali pacjenci, zdecydowanie największy udział miały IFNB oraz GA. W badaniu FREEDOMS II raportowano również pacjentów wcześniej leczonych NAT, jednak stanowili oni niewielki odsetek (ok. 6%). W pozostałych przypadkach, jeżeli raportowano stosowanie leków innych niż IFNB oraz GA to nie stanowiły one więcej niż 1%.

W większości włączonych do analizy prac pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły redukcji rzutów choroby lub progresji mierzonej w skali EDSS.

Rzuty choroby definiowane były jako nowe lub pogarszające się stany neurologiczne związane z MS. W większości prac podkreślano, że objawy te nie powinny być związane z gorączką lub infekcją; w jednym z badań w definicji dodatkowo wykluczono zranienie lub zdarzenia niepożądane leku. Ponadto, rzut powinien wystąpić po minimum 30 dniach, w których stan neurologiczny pacjenta był stabilny lub poprawiający się. W większości definicji czas utrzymywania się rzutu MS powinien wynosić minimum 24 godz., z kolei w części badań kryteria narzucały konieczność utrzymywania się zaburzeń neurologicznych przez co najmniej 48 godz. (MSCRG, Coopolymer 1 MS, REGARD, BRAVO). W części badań dla rozpoznania rzutu MS wymagano, aby pojawienie się nowych zaburzeń neurologicznych pozostawało w korelacji z pogorszeniem wyniku o $\geq 0,5$ punktu w skali EDSS lub o minimum 1 punkt w układach czynnościowych (z wyłączeniem funkcji jelita grubego, pęcherza moczowego lub funkcji kognitywnych). W jednym z badań (IFNB MS) kryterium wystąpienia nowego rzutu stanowiło stwierdzenie co najmniej 1 nowej zmiany, lub powiększenie istniejącej, w obrazie MRI.

We wszystkich badaniach progresję definiowano jako utrwalone pogorszenie wyniku w skali EDSS o ≥ 1 pkt. W części badań osobne kryterium dotyczyło dla pacjentów z wyjściowym EDSS równym 0, dla których stwierdzenie progresji następowało dopiero w momencie wzrostu EDSS o 1,5 punktu. Ponadto w części badań u pacjentów z wyjściowo wyższymi wartościami EDSS (EDSS $\geq 5,5$) wzrost punktacji o 0,5 był wystarczający do stwierdzenia trwałej progresji niesprawności.

Przeprowadzona ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy klinicznej badania różnią się pomiędzy sobą odnośnie do metodyki i populacji włączonych do badań. W zakresie metodyki różnice te są niewielkie – największa heterogeniczność dotyczyła długości okresu interwencji (może to powodować niedoszaowanie efektów zdrowotnych w badaniach z krótszym okresem podawania interwencji - komentarz analityka Agencji) oraz obecności podwójnego zaślepienia. Z uwagi na subiektywny charakter ocenianych punktów końcowych brak zaślepienia stanowi istotne ograniczenie oraz może być źródłem błędu systematycznego wpływającego na ocenę efektywności. W związku z tym w wariancie podstawowym meta-analizy sieciowej uwzględniono wyłącznie badania z podwójnym zaślepieniem, natomiast badania niezaślepienie oraz z zaślepieniem pojedynczym włączono tylko wówczas, gdy było to konieczne do utworzenia sieci połączeń, a także w ramach analizy wrażliwości.

Z kolei w odniesieniu do populacji docelowej zaobserwowano różnice dotyczące wcześniejszego leczenia pacjentów. W większości badań dopuszczano stosowanie DMT, a odsetek osób wcześniej leczonych wahał się w zależności od badania od 9% do 74%. Przeprowadzenie porównania pośredniego w populacji pacjentów z chorobą aktywną mimo leczenia DMT nie jest jednak możliwe – ze względu na brak możliwości zbudowania sieci MTC. Co więcej, nawet, gdyby taka sieć mogła powstać, to porównanie pośrednie byłoby obarczone bardzo wysoką niepewnością ze względu na niską liczebność grup pacjentów i w konsekwencji szerokie przedziały ufności. (...)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W ramach analizy post-hoc badań OPERA I i II wydzielono 3 subpopulację pacjentów: pacjentów z bardzo aktywną chorobą pomimo leczenia, pacjentów z aktywną chorobą pomimo leczenia oraz dorosłych pacjentów z

RRMS leczonych jakimkolwiek lekiem na SM w ciągu 2 lat przez randomizacją. W związku z powyższym (analiza post-hoc) w trakcie projektowania badań OPERA I i II nie przeprowadzono stratyfikacji pacjentów względem dotychczasowego przebiegu choroby, co zwiększa niepewność wnioskowania na podstawie wyników uzyskanych dla tej subpopulacji pacjentów.

Brak danych dotyczących długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Ocrevus dla populacji docelowej. Dane dotyczące skuteczności klinicznej z badań RCT dla pacjentów z RRMS są dostępne dla 96 tyg. okresu obserwacji. W ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane dla dłuższego okresu obserwacji, lecz pochodziły one z dużo szerszej populacji niż wnioskowana.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„Brak badań bezpośrednio porównujących OKR i FNG, co spowodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie metodą MTC;

Populacja docelowa jest węższa niż populacja pacjentów uczestniczących w badaniach, jednakże przeprowadzona analiza warstwowa wykazała, że OKR jest skuteczną terapią zarówno u chorych uprzednio nieleczonych, jak i pacjentów z chorobą aktywną i wysoce aktywną mimo zastosowanego leczenia, dlatego niepewność w tym zakresie jest niewielka.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących OKR z FNG. W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań porównujących oceniane interwencje względem tego samego komparatora, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera. Z tego powodu zastosowano metodę porównania pośredniego za pomocą metaanalizy sieciowej MTC (ang. *mixed treatment comparison*).

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania porównujące:

- OKR vs. IFN β 1a sc;
- FNG vs. PLC, IFN β 1a im i IFN β 1b;

Dodatkowo w MTC uwzględniono również 20 badań RCT dotyczących innych interwencji stosowanych w leczeniu RRMS. Na podstawie powyższych badań utworzono sieć zależności, dzięki której porównano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo OKR vs FNG.

Należy zwrócić uwagę, iż w badaniach włączonych do MTC uwzględniono dużo szerszą populację pacjentów niż wnioskowana (szczegółowy rozdz. 4.1.3.2 AWA), w związku z czym wnioskowanie o różnicach w efektywności klinicznej między porównanymi terapiami w ocenianej populacji jest ograniczone.

Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z Cochrane Handbook porównania pośrednie nie są porównaniami randomizowanymi i nie mogą być jako takie traktowane. Wyniki porównań pośrednich należy traktować tak jak wyniki badań obserwacyjnych i są one zagrożone takimi samymi ryzykami jak badania obserwacyjne.

Przyjęta metodologia wykonania AKL jest zgodna z wytycznymi AOTMiT oraz EUnetHTA 2013.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie pośrednie OKR vs. FNG

Należy zwrócić uwagę, iż wszystkie wyniki dla porównania pośredniego odnoszą się do dużo szerszej populacji niż wnioskowana – wśród badań włączonych do MTC nie ma ani jednego z populacją zbliżoną do wnioskowanej (100% pacjentów po niepowodzeniu leczenia I linii).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego wykonanego metodą MTC dla następujących punktów końcowych: rocznej częstości rzutów (ARR), utrwalonej progresji niesprawności trwającej przez 12

tygodni (CDP12), utrwalonej progresji niesprawności trwającej przez 24 tygodnie (CDP24) oraz liczby pacjentów, którzy przerwali terapię z dowolnej przyczyny.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności - porównanie pośrednie OKR vs FNG

Punkt końcowy	OKR vs FNG HR [95% CI]
ARR	0,79 [0,60; 1,04]
CDP12	0,51 [0,31; 0,86]
CDP24	0,38 [0,18; 0,84]
przerwanie terapii z dowolnej przyczyny	1,01 [0,47; 2,16]

W ramach przeprowadzonego metodą MTC porównania pośredniego OKR vs FNG wykazano istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść OKR dla 2 PK:

- CDP 12: HR [95%CI] = 0,51 [0,31; 0,86];
- CDP 24: HR [95%CI] = 0,38 [0,18; 0,84].

Nie wykazano IS różnic dla porównania OKR vs. FNG dla PK: ARR i przerwanie terapii z dowolnej przyczyny.

Porównanie bezpośrednie OKR vs IFNβ1a sc

Przedstawione poniżej wyniki pochodzą z 2 odnalezionych badań RCT (OPERA I i II) dla OKR vs. IFNβ1a sc. Należy zwrócić uwagę, iż w badaniach tych brała udział dużo szersza populacja niż wnioskowana. Dodatkowo OKR został w nich porównany z technologią nie będącą komparatorem w przedmiotowym wniosku refundacyjnym. Przedstawiono również wyniki metaanalizy wyników z badań OPERA I i II.

Wnioskodawca w AKL przedstawił również wyniki dla 3 subpopulacji pacjentów, wydzielonych w ramach metaanalizy badań OPERA I i II, które w różnym stopniu są bardziej zbliżone do populacji wnioskowanej (kryteria włączenia do PL przedstawiono w rozdz. 3.1.2 niniejszej AWA) niż populacja ogólna badania:

- dorośli pacjenci z RRMS leczeni jakimkolwiek lekiem na SM w ciągu 2 lat przez randomizacją;
- pacjenci z bardzo aktywną chorobą pomimo leczenia - dorośli pacjenci z RRMS, leczeni IFNB lub GA przez co najmniej 1 rok, u których:
 - wystąpił ≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, oraz
 - stwierdzono ≥ 1 zmianę Gd+ oraz
 - stwierdzono ≥ 9 zmian w sekwencji T2;
- pacjenci z aktywną chorobą pomimo leczenia – dorośli pacjenci z RRMS, leczeni IFNB lub GA przez co najmniej 1 rok, u których:
 - wystąpił ≥ 1 rzut w okresie roku przed randomizacją, lub
 - stwierdzono ≥ 1 zmianę Gd+.

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla dwóch ostatnich z wyżej wymienionych subpopulacji – pacjentów z bardzo aktywną chorobą pomimo leczenia oraz pacjentów z aktywną chorobą pomimo leczenia. Odstąpiono od przedstawiania wyników dla pacjentów z RRMS leczonych jakimkolwiek lekiem na SM w ciągu 2 lat przed randomizacją, gdyż jest to subpopulacja najmniej zbliżona do wnioskowanej spośród wyróżnionych (wyniki dla tej subpopulacji znajdują się w rozdz. 4.1.2 AKL wnioskodawcy).

Wyniki dla wyróżnionych subpopulacji przedstawiono dla następujących PK: ARR, CDP12 i CDP24. Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia przedstawienia wyników dla wydzielonych subpopulacji tylko dla tych PK.

Roczna częstość rzutów (ARR)

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – ARR

Badanie/ podgrupa	Czas obserwacji (tyg.)	OKR		IFNβ1a sc		Rate ratio [95% CI]	P
		n [95% CI]	N	n [95% CI]	N		
Opera I	96	0,16 [0,12–0,20]	410	0,29 [0,24; 0,36]	411	0,54 [0,40; 0,72]	<0,001

Badanie/ podgrupa	Czas obserwacji (tyg.)	OKR		IFNβ1a sc		Rate ratio [95% CI]	p
		n [95% CI]	N	n [95% CI]	N		
Opera II		0,16 [0,12–0,20]	417	0,29 [0,23; 0,36]	418	0,53 [0,40; 0,71]	<0,001
Metaanaliza		0,16 [0,13–0,19]	827	0,29 [0,25; 0,34]	829	0,53 [0,44; 0,66]	<0,001

* w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla subpopulacji odwrotnie względem materiałów źródłowych tzn. wyniki dla subpopulacji bardzo aktywnej przedstawiono jako dotyczące subpopulacji aktywnej i na odwrót.

- OPERA I: Rate ratio [95%CI] = 0,54 [0,40; 0,72];
- OPERA II: Rate ratio [95%CI] = 0,53 [0,40; 0,71];
- Metaanaliza: Rate ratio [95%CI] = 0,53 [0,44; 0,66];

Dla odsetka pacjentów wolnych od rzutu choroby wykazano IS przewagę OKR nad IFNβ1a sc dla wszystkich ocenianych grup:

- OPERA I: OR [95%CI] = 2,06 [1,50; 2,84]; NNT [95%CI] = 8 [6; 13]
- OPERA II: OR [95%CI] = 2,05 [1,50; 2,79]; NNT [95%CI] = 7 [5; 13];
- Metaanaliza: OR [95%CI] = 2,06 [1,65; 2,57]; NNT [95%CI] = 8 [6; 11].

Dla tego PK nie przedstawiono wyników dla subpopulacji.

Poprawa/utrwalenie niepełnosprawności (CDI, CDP, MSFC)

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – niepełnosprawność: utrwalona progresja niepełnosprawności trwająca 12 i 24 tygodnie (CDP12, CDP24), utrwalona poprawa niepełnosprawności trwająca 12 tygodni (CDI12).

Badanie/ Populacja	Czas obserwacji (tyg.)	OKR n/N (%)	IFNβ1a sc n/N (%)	HR [95% CI]	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	RD [95% CI]	p*
CDP12								
OPERA I	96	31/410 (7,6)	50/411 (12,2)	0,57 [0,37; 0,90]	0,59 [0,37; 0,95]	22 [12; 186]	-	0,01
OPERA II		44/417 (10,6)	63/418 (15,1)	0,63 [0,42; 0,92]	0,66 [0,44; 1,003]	-	-0,05 [-0,09; 0,00003]	0,02
Metaanaliza		75/827 (9,1)	113/829 (13,6)	0,60 [0,45; 0,81]	0,63 [0,46; 0,86]	22 [14; 66]	-	<0,001

Badanie/ Populacja	Czas obserwacji (tyg.)	OKR n/N (%)	IFNβ1a sc n/N (%)	HR [95% CI]	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	RD [95% CI]	p*
CDP24								
OPERA I	96	24/410 (5,9)	39/411 (9,5)	0,57 [0,34; 0,95]	0,59 [0,35; 1,01]	28 [14; 28920]	nd	0,03
OPERA II		33/417 (7,9)	48/418 (11,5)	0,63 [0,40; 0,98]	0,66 [0,42; 1,06]	nd	-0,04 [-0,08; 0,004]	0,04
Metaanaliza		57/827 (6,9)	87/829 (10,5)	0,60 [0,43; 0,84]	0,63 [0,45; 0,89]	28 [16; 112]	nd	0,003
CDI12								
OPERA I	96	62/310 (20)	38/306 (12,4)	nd	1,76 [1,14; 2,74]	14 [8; 56]	nd	0,01
OPERA II		68/318 (21,4)	58/308 (18,8)	nd	1,17 [0,79; 1,73]	nd	0,03 [-0,04; 0,09]	NS
Metaanaliza		130/628 (20,7)	96/614 (15,6)	nd	1,41 [1,05; 1,88]	20 [11; 129]	nd	0,02

*w AKL wnioskodawcy nie wskazano do którego z przedstawionych parametrów odnosi się p;

W ramach metaanalizy badań OPERA I i II wykazano IS przewagę OKR nad IFNβ1a sc dla odsetka pacjentów z utrwaloną progresją niesprawności trwającą przez 12 tyg. (OR [95%CI] = 0,63 [0,46; 0,86]; NNT [95%CI] = 22 [14; 66]) i 24 tyg. (OR [95%CI] = 0,63 [0,45; 0,89]; NNT [95%CI] = 28 [16; 112]) oraz dla utrwalonej poprawy niepełnosprawności trwającej 12 tygodni (OR [95%CI] = 1,41 [1,05; 1,88]; NNT [95%CI] = 20 [11; 129]). Wyniki badania pierwotnego OPERA I były zgodne z wynikami metaanalizy natomiast w badaniu OPERA II nie wykazano IS przewagi OKR nad IFNβ1a sc dla CDP12, CDP24 i CDI dla parametru OR.

W badaniu pierwotnym OPERA II oraz w ramach metaanalizy badań OPERA I i II wykazano IS przewagę OKR nad IFNβ1a sc dla poprawy stanu zdrowia za pomocą skali MSFC:

- OPERA II: MD [95%CI] = 0,11 [0,03; 0,19];
- Metaanaliza: MD [95%CI] = 0,08 [0,02; 0,14].

Nie wykazano IS różnicy dla powyższego PK w badaniu pierwotnym OPERA I.

Zmiana w obrazie MRI (MRI T2, GD+ MRI)

W badaniach OPERA I i II oraz w ramach metaanalizy badań OPERA I i II wykazano IS przewagę OKR nad IFNβ1a sc dla PK odsetek pacjentów z nową zmianą Gd+ w obrazie T1:

- OPERA I: OR [95%CI] = 0,21 [0,14; 0,32];
- OPERA II: OR [95%CI] = 0,19 [0,13; 0,28];

- Metaanaliza: OR [95%CI] = 0,20 [0,15; 0,26].

oraz dla PK: odsetek pacjentów z nową lub powiększającą się zmianą w obrazie T2:

- OPERA I: OR [95%CI] = 0,39 [0,30; 0,52];
- OPERA II: OR [95%CI] = 0,39 [0,30; 0,52];
- Metaanaliza: OR [95%CI] = 0,39 [0,32; 0,48].

Aktywność choroby (brak aktywności MRI i klinicznej choroby – NEDA i brak aktywności MRI, klinicznej oraz progresji choroby - NEPAD), zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny

W badaniach OPERA I i II oraz w ramach metaanalizy badań OPERA I i II wykazano IS przewagę OKR nad IFNβ1a sc dla PK odsetek pacjentów z NEDA:

- OPERA I: OR [95%CI] = 2,23 [1,66; 3,01];
- OPERA II: OR [95%CI] = 2,70 [1,99; 3,68];
- Metaanaliza: OR [95%CI] = 2,45 [1,98; 3,03];

oraz dla PK odsetka pacjentów przerywających terapię z dowolnej przyczyny:

- OPERA I: OR [95%CI] = 2,35 [1,87; 2,95];
- OPERA II: OR [95%CI] = 0,52 [0,36; 0,74]
- Metaanaliza: OR [95%CI] = 0,54 [0,41; 0,71].

Dodatkowo w ramach metaanalizy badań OPERA I i II wykazano IS przewagę OKR nad IFNβ1a sc dla PK NEPAD (nie przedstawiono wyników cząstkowych z badań OPERA I i II): OR [95%CI] = 2,35 [1,87; 2,95].

Jakość życia

W badaniu OPERA II oraz w ramach metaanalizy badań OPERA I i II wykazano IS przewagę OKR nad IFNβ1a sc dla zmiany jakości życia w domenie funkcjonowania fizycznego, ocenianego za pomocą kwestionariusza SF-36:

- OPERA II: WMD [95%CI] = 1,16 [0,05; 2,27];
- Metaanaliza: WMD [95%CI] = 0,92 [0,14; 1,71].

Wyniki dla tego PK z badania OPERA I wskazywały na numeryczną przewagę OKR nad IFNβ1a sc, lecz różnica nie była IS.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniach OPERA I i II wystąpiły łącznie 3 zgony, 1 wśród pacjentów leczonych OKR (samobójstwo, badanie OPERA II) i 2 wśród pacjentów leczonych IFNβ1a sc (samobójstwo w badaniu OPERA I i zgon z powodu mechanicznej niedrożności jelit w badaniu OPERA II). W badaniach dla FNG nie raportowano zgonów.

Porównanie pośrednie OKR vs. FNG

W ramach porównania pośredniego OKR vs FNG wykonanego metodą MTC nie wykonano oceny wyników dotyczących bezpieczeństwa.

Tabela 19. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa z ramion dotyczących OKR i FNG pochodzących z badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy.

Badanie	okres obserwacji (tyg.)	AE ogółem	SAE ogółem	Utrata ogółem	Utrata z powodu AE	AE prowadzące do przerwania leczenia	Zgony	Nowotwory
		n/N (%)						
OKR								
OPERA I	96	327/408 (80)	28/408 (7)	42/408 (10)	13/408 (3)	13/408 (3)	0/408 (0)	3/408 (0,7)
OPERA II	96	360/417 (86)	29/417 (7)	57/417 (14)	16/417 (4)	16/417 (4)	1/417 (<1)	1/417 (0,2)
FNG								

Badanie	okres obserwacji (tyg.)	AE ogółem	SAE ogółem	Utrata ogółem	Utrata z powodu AE	AE prowadzące do przerwania leczenia	Zgony	Nowotwory
		n/N (%)						
GOLDEN	78	83/104 (80)	9/104 (9)	9/106 (9)	3/106 (3)	5/104 (5)	0/104 (0)	bd
TRANSFORMS	52	369/429 (86)	30/429 (7)	33/431 (8)	9/431 (2)	24/429 (6)	0/429 (0)	28/429 (6,5)
FREEDOMS	104	401/425 (94)	43/425 (10)	56/425 (13)	13/425 (3)	32/425 (8)	0/425 (0)	4/425 (1)
FREEDOMS II	104	350/358 (98)	53/358 (15)	86/358 (24)	22/358 (6)	66/358 (18)	0/358 (0)	13/358 (4)

W powyższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników z badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy z ramion aktywnie leczonych OKR i FNG:

- AE ogółem występowały u: 80-86% pacjentów leczonych OKR i 80-98% pacjentów leczonych FNG,
- SAE ogółem występowały u: 7% pacjentów leczonych OKR i 7-15% pacjentów leczonych FNG,
- utrata pacjentów z badania ogółem wynosiła: 10-14% wśród leczonych OKR, 8-24% wśród leczonych FNG,
- utrata pacjentów z badania z powodu AE wynosiła: 3-4% wśród leczonych OKR i 2-6% wśród leczonych FNG,
- AE prowadzące do przerwania leczenia występowały u: 3-4% pacjentów leczonych OKR i 5-18% pacjentów leczonych FNG,
- zgony wystąpiły u: <1% pacjentów leczonych OKR i 0% pacjentów leczonych FNG.
- Nowotwory wystąpiły u <1% pacjentów leczonych OKR i od 1% do 6,5% pacjentów leczonych FNG.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- w badaniach dla OKR (OPERA I i II):
 - Infekcje ogółem;
 - Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne;
 - Odsetek pacjentów z min. 1 reakcją związaną z infuzją
- w badaniach dla FNG (TRANSFORMS, FREEDOMS I i II):
 - Infekcja ogółem;
 - Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem;
 - Zaburzenia układu oddechowego ogółem,

Długookresowa ocena bezpieczeństwa

„(...) odnaleziono 1 doniesienie kongresowe (*Hauser 2017 – komentarz analityka Agencji*) raportujące bezpieczeństwo stosowania OKR w badaniu przedłużonym dla prac OPERA I i OPERA II oraz ORATORIO. Dane obejmowały pacjentów z RRMS oraz pacjentów z postacią pierwotnie postępującą. W publikacji podano wyniki obejmujące 2301 pacjentów przyjmujących OKR w ciągu 7748 pacjentolat.

Ogółem dla OKR nie wykazano dodatkowych zdarzeń niepożądanych w analizie długoterminowej. Raportowane dane dotyczące AE ogółem, SAE, odsetka infekcji (w tym ciężkich) oraz nowotworów były zbliżone w stosunku do danych raportowanych w głównych badaniach klinicznych”.

Tabela 20. PK dotyczące bezpieczeństwa raportowane u pacjentów przyjmujących OKR w ramach rozszerzenia badań OPERA I, OPERA II oraz ORATORIO

Punkt końcowy	Częstość na 100 pacjentolat [95% CI]
AE ogółem	226 [222; 229]
SAE	7,18 [6,59; 7,80]
Infekcje	71,3 [69,5; 73,2]
Ciężkie infekcje	1,86 [1,57; 2,19]
Nowotwory	0,454 [0,316; 0,632]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli innych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania OKR we wnioskowanym wskazaniu

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ocrevus do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia nosogardła, grypa, zmniejszone stężenie immunoglobuliny M we krwi, reakcja związana z wlewem.

Natomiast do działań występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą zaburzenia: zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, opryszczka jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie wirusowe, półpasiec, zapalenie spojówek, zapalenie tkanki łącznej, kaszel, nieżyt błony śluzowej nosa, zmniejszone stężenie immunoglobuliny G we krwi, neutropenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności z ChPL dotyczą m.in.:

Reakcje związane z wlewem

Podawanie produktu leczniczego Ocrevus wiąże się z występowaniem reakcji związanych z wlewem, które mogą być związane z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów reakcji chemicznych.

Objawy reakcji związanych z wlewem mogą wystąpić w trakcie każdego podania wlewu, ale częściej zgłaszano je w trakcie pierwszego podania wlewu. Reakcje związane z wlewem mogą wystąpić w ciągu 24 godzin od podania. Reakcje tego typu mogą mieć postać świądu, wysypki, pokrzywki, rumienia, podrażnienia gardła, bólu jamy ustnej i gardła, duszności, obrzęku gardła lub krtani, zaczerwienienia twarzy, hipotensji, gorączki, zmęczenia, bólu głowy, zawrotów głowy, nudności i częstoskurczu.

Reakcje nadwrażliwości

Może również wystąpić reakcja nadwrażliwości (ostra reakcja alergiczna na produkt leczniczy). Ostre reakcje nadwrażliwości typu 1 (IgE-zależne) mogą być klinicznie niemożliwe od objawów reakcji związanych z wlewem. Reakcja nadwrażliwości może rozwinąć się w trakcie każdego podania wlewu, chociaż zazwyczaj nie występują w trakcie pierwszego podania wlewu. Jeżeli w trakcie kolejnych podań wystąpią objawy cięższe niż poprzednio lub jeśli wystąpią nowe ciężkie objawy, należy założyć podejrzenie wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Nie należy stosować leczenia u pacjentów ze znaną nadwrażliwością IgE-zależną na okrelizumab.

Zakażenia

Podawanie produktu leczniczego Ocrevus musi być opóźnione u pacjentów z aktywnym zakażeniem do czasu ustąpienia tego zakażenia. Zaleca się ocenę stanu układu immunologicznego pacjenta przed podaniem produktu leczniczego, ponieważ pacjenci z ciężkim obniżeniem odporności (np. z limfopenią, neutropenią, hipogammaglobulinemią) nie powinni być leczeni.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia:

Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy – PML), ponieważ zakażenie wirusem Johna Cunninghama (JC) powodującym PML obserwowano u pacjentów leczonych przeciwciałami anti- CD20 i innymi lekami stosowanymi w stwardnieniu rozsianym (SM) i było ono związane z czynnikami ryzyka (np. populacja pacjentów, terapia wielolekowa lekami immunosupresyjnymi).

Lekarze powinni zachować czujność wobec wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów PML, do których należą wszelkie nowe objawy lub nasilenie już istniejących przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych, ponieważ mogą one przypominać stwardnienie rozsiane.

W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Ocrevus. Należy rozważyć przeprowadzenie oceny, w tym wykonanie badania rezonansem magnetycznym (MRI), najlepiej z kontrastem (wynik należy porównać z wynikiem sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku obecności kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) wirusa Johna Cunninghama (JC) oraz powtarzane badania neurologiczne. Jeżeli rozpoznanie PML zostanie potwierdzone, leczenie należy przerwać i nie wznawiać.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B:

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus – HBV), w niektórych przypadkach prowadząca do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu, była zgłaszana u pacjentów leczonych innymi przeciwciałami anti-CD20.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ocrevus u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku HBV, zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Pacjentów z czynnym wirusem HBV (tj. aktywne zakażenie potwierdzone dodatnimi wynikami badań na obecność antygeny powierzchniowego wirusa HBV (HBsAg) i przeciwciał anti-HB) nie należy leczyć produktem leczniczym Ocrevus. Pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych (tj. ujemny wynik HBsAg i dodatni wynik przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa HBV (HBcAg +), nosiciele HBV (obecność antygeny powierzchniowego, HBsAg+) należy skonsultować przez specjalistów chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Pacjentów tych należy monitorować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami medycznymi, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększoną liczbę nowotworów złośliwych (w tym raka piersi) u pacjentów leczonych okrelizumabem, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Jednak zapadalność mieściła się w przedziale wartości przewidywanych dla populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Należy dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych oraz u pacjentów, którzy są aktywnie monitorowani ze względu na ryzyko nawrotu nowotworu złośliwego. Pacjentów ze znanym aktywnym nowotworem złośliwym nie należy leczyć produktem leczniczym Ocrevus. Pacjenci powinni poddać się standardowym badaniom przesiewowym w kierunku raka piersi, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Ocrevus na stronach: URPL, EMA, FDA, MHRA. „W wyniku przeszukania stron internetowych agencji i urzędów ds. leków nie zidentyfikowano żadnych ostrzeżeń dotyczących stosowania OKR.”

W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji, przeprowadzonego w dniu 24.09.2018 r., nie odnaleziono żadnych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących OKR.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC dla OKR vs FNG. Dodatkowo przedstawiono również wyniki z badań OPERA I i II porównujących OKR vs IFN β 1a sc. u pacjentów z RRMS niezależnie od wcześniejszej terapii

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z właściwym komparatorem. Wnioskowanie o różnicach w skuteczności i bezpieczeństwie terapii OKR w porównaniu z komparatorem na podstawie wyników przedstawionego porównania pośredniego obarczone jest dużą niepewnością (uwzględniono szerszą populację pacjentów niż wnioskowana).

W ramach przeprowadzonego metodą MTC porównania pośredniego OKR vs FNG wykazano IS różnicę dotyczącą skuteczności dla CDP12 i CDP24 na korzyść ocenianej terapii.

W ramach metaanalizy badań OPERA I i II wydzielono m.in. subpopulacje: pacjentów z bardzo aktywną chorobą pomimo leczenia oraz pacjentów z aktywną chorobą pomimo leczenia, które są bardziej zbliżone do populacji wnioskowanej przedmiotowego wniosku refundacyjnego niż populacja ogólna badań.

Należy pamiętać, że IFN β 1a nie jest właściwym komparatorem dla OKR (jest refundowany jako lek I linii).

Należy zwrócić uwagę, iż w badaniu pierwotnym OPERA II nie uzyskano IS różnicy dla oceny CDP12, CDP24 oraz CDI12 (parametr OR).

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono także wyszukiwanie opracowań wtórnych. Odnaleziono 3 opracowania wtórne: ICER 2017, Siddiqui 2017, Deleu 2016, w ramach których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa m.in. OKR w leczeniu RRMS. Żaden z przeglądów nie był dedykowany wyłącznie wnioskowanej technologii lekowej. Wiarygodność wszystkich trzech przeglądów została oceniona w skali AMSTAR na krytycznie niską.

W ramach przeglądu ICER 2017 przeprowadzono metaanalizę sieciową 33 badań RCT dotyczących oceny skuteczności klinicznej DMT w leczeniu RRMS. Największa redukcja ARR względem PLC wystąpiła u pacjentów

leczonych OKR, ALEM i NAT: ~70%, niższą redukcją ARR wystąpiła u pacjentów leczonych RTX, DAC, FNG i DMF: 47-53%, natomiast najmniejszy wpływ na redukcję ARR wystąpił u pacjentów leczonych IFNB, GA oraz TERI: 17-37%. Największa redukcja CDP względem PLC wystąpiła u pacjentów leczonych OKR i ALEM: 53-58%, niższa redukcja CDP wystąpiła u pacjentów leczonych DAC: 46%, NAT: 44% oraz FNG, DMF, IFNB-1b, Peg-IFNB-1a: 32-38%.

W ramach przeglądu Siddiqui 2017 przeprowadzono metaanalizę sieciową 46 badań RCT w celu porównania skuteczności klinicznej kładrybiny z DMT (w tym okrelizumabu) w leczeniu RRMS. „W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących skuteczności wykazano, że:

- w porównaniu z kładrybiną lepszą skutecznością w redukcji ARR charakteryzowała się terapia OKR (RR = 1,14), NAT (RR = 1,22) oraz alemtuzumabem (RR = 1,30), jednak różnice te nie były istotne statystycznie.
- w redukcji CDP24 lepsze od kładrybiny okazały się OKR (HR = 1,26), NAT (HR = 1,21), alemtuzumab (HR = 1,37), IFNB-1b-SC (HR = 1,79) oraz DAC (HR=1,07). Żadna z tych różnic nie osiągnęła istotności statystycznej.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że wyższym ryzykiem AE w stosunku do kładrybiny charakteryzowały się: alemtuzumab, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, PegIFN-1a-SC, GA i OKR. Różnice te jednak nie były istotne statystycznie.”

W ramach przeglądu Deleu 2016 przeprowadzono na podstawie wyników 25 badań RCT porównanie skuteczności klinicznej DMT w leczeniu RRMS. „W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących skuteczności wykazano, że w badaniach porównujących skuteczność OKR z IFNB-1a-SC, terapia OKR prowadziła do znaczącej redukcji ARR w ciągu 2 lat (46–47%), CDP12 (37–43%) oraz aktywności choroby w obrazie MRI, m.in. liczby zmian Gd+ (94-95%) oraz liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 (77-83%). W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa OKR był zbliżony do PLC. Nie obserwowano występowania oportunistycznych infekcji lub istotnych klinicznie zmian wyników badań laboratoryjnych u pacjentów leczonych OKR. Zaleca się jednak ostrożność w stosowaniu OKR do czasu lepszego poznania jego profilu bezpieczeństwa (m.in. w odniesieniu do ryzyka wystąpienia PML).”

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 papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem przeprowadzonej analizy ekonomicznej (AE) była „ocena opłacalności terapii okrelizumabem (OKR) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których choroba pozostaje aktywna pomimo leczenia interferonem beta (INFB), pegylowanym interferonem beta 1a, octanem glatirameru, teryflunomidem lub fumaranem dimetylu”.

Jako komparator dla okrelizumabu (stosowanego w schemacie zgodnym z ChPL) przyjęto fingolimod (FNG) w dawkowaniu zgodnym z ChPL (tj. 1 kapsułka á 0,5 mg/d przyjmowana doustnie).

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W uzasadnieniu wnioskodawca wskazał, iż w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego z zastosowaniem metody MTC (ang. *mixed treatment comparison*) wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie CDP-24 między terapią OKR i FNG.

Analizę przeprowadzono z perspektywy: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólnej (NFZ i pacjent) oraz społecznej.

Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (63 lata).

Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem kohortowego modelu Markowa, skonstruowanego w programie Microsoft Office Excel. Uwzględniono stany zdrowia odzwierciedlające klasyfikację choroby: postać RRMS, SPMS (wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego) oraz stopnie zaawansowania niesprawności pacjenta, określony za pomocą skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*; wartości od 0 – oznaczające prawidłową sprawność neurologiczną, do 10 – oznaczające zgon). Stany zdrowia „odzwierciedlają postępującą niepełnosprawność oraz nasilenie objawów (określane jako rzut)”. „Każdy stan EDSS jest związany z kosztem i użytecznością stanu zdrowia, podobnie rzutom choroby przypisano koszt i spadek użyteczności”.

W modelu uwzględniono następujące zdarzenia:

- rzuty choroby,
- progresję choroby (mierzoną w skali EDSS),
- przejście z postaci RRMS do SPMS,
- zgony,
- przerwanie terapii,
- zdarzenia niepożądane.

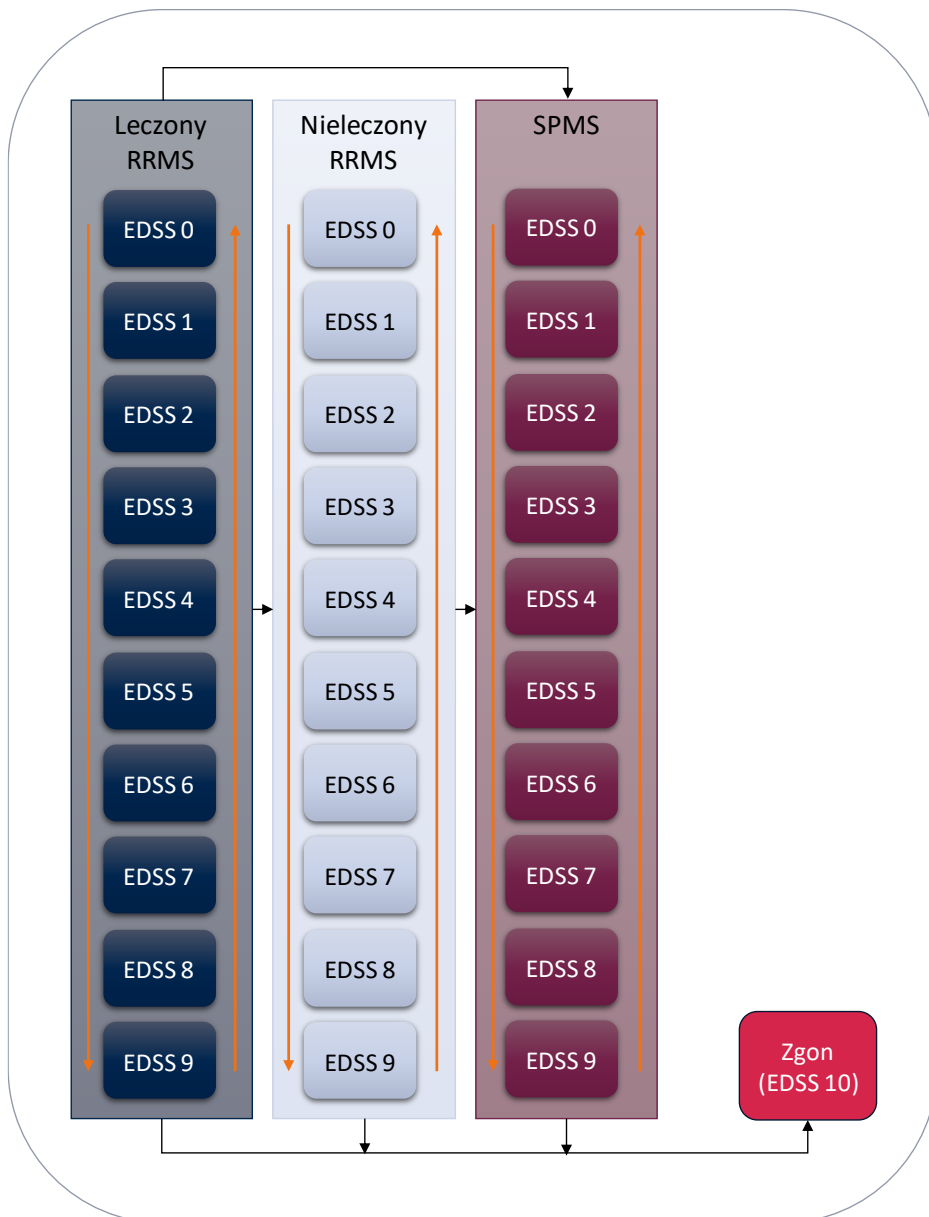
Pacjenci wchodzą do modelu w jednym ze stanów EDSS, a następnie, „mogą zmieniać stany zarówno „do przodu”, tj. ze zwiększeniem poziomu niepełnosprawności jak i „do tyłu” tj. ze zmniejszeniem poziomu niepełnosprawności”.

W każdym rocznym cyklu modelu pacjenci mogą:

- zmienić stan EDSS w ramach leczonego RRMS („prawdopodobieństwa przejść określone są na podstawie danych dla naturalnej progresji choroby zmodyfikowane zgodnie z danymi dot. efektywności poszczególnych terapii”);
- przerwać leczenie i przejść do nieleczonego RRMS (np. „z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych”);
- przejść do postaci SPMS, a następnie przechodzić między stanami EDSS w SPMS („prawdopodobieństwa przejść określone są na podstawie danych dla naturalnej progresji choroby”);

- przejść do stanu „zgon” (prawdopodobieństwa przejść określone na podstawie danych dot. śmiertelności naturalnej i mnożników odzwierciedlających wyższe ryzyko zgonu w zależności od stanu EDSS”).

Na rysunku poniżej przedstawiono uproszczony schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy.



Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy (na podstawie AE wnioskodawcy)

W modelu wnioskodawcy zastosowano korektę połowy cyklu, długość cyklu wynosiła 1 rok.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, dane dotyczące wpływu poszczególnych interwencji na przebieg choroby zaczerpnięto z analizy klinicznej wnioskodawcy, w ramach której przeprowadzono porównanie pośrednie za pomocą metaanalizy sieciowej. „Ze względu na ograniczoną jakość i ilość dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji oraz komparatorów w populacji po niepowodzeniu I linii, do analizy klinicznej włączono wszystkie badania dotyczące dorosłych pacjentów z RRMS, bez względu na stopień zaawansowania i linię leczenia (populacja ogólna). Ze względu na brak danych wskazujących na zmniejszanie się efektów terapeutycznych w czasie (zarówno dla OKR jak i FNG) założono, że skuteczność terapii jest stała w czasie.”

Dane odnoszące się do wpływu OKR i FNG na progresję choroby „skompilowano z danymi dotyczącymi naturalnego przebiegu choroby w następujący sposób:

- progresja w ramach RRMS – uwzględniono oszacowane w ramach analizy klinicznej współczynniki hazardu względnego dla utrwalonej progresji niepełnosprawności (CDP) i z ich wykorzystaniem stosownie zmodyfikowano macierze przejść dla naturalnej progresji,
- progresja z RRMS do SPMS – przyjęto, że korzyść ze stosowania interwencji jest o połowę mniejsza niż korzyść w zakresie zmniejszenia tempa progresji w ramach RRMS,
- progresja w ramach SPMS – założono, że terapia nie wpływa na tempo progresji”.

„Prawdopodobieństwo zmiany stanu EDSS (progresja niepełnosprawności) oraz prawdopodobieństwo rzutu określone zostały w oparciu o dane dot. naturalnego przebiegu choroby (tempo progresji choroby u pacjentów nie stosujących terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby).” Założono, iż stosowanie terapii zmniejsza prawdopodobieństwo progresji choroby i zmniejsza częstość rzutów „poprzez zaadoptowanie danych o efektywności terapii do danych o naturalnym przebiegu choroby”. Założono również, iż „w przypadku progresji do postaci SPMS pacjenci przerywają terapię”.

Utrwaloną progresję choroby definiowano jako utrzymujący się wzrost wyniku w skali EDSS. W modelu wnioskodawcy uwzględniono współczynniki HR wyznaczone dla porównywanych interwencji względem placebo odnoszące się do progresji choroby utrzymującej się przez 24. tygodnie.

„Wpływ porównywanych interwencji na wskaźnik częstości rzutów choroby (ARR, ang. annualized relapse rate) określono na podstawie analizy klinicznej. Wskaźnik ten zdefiniowano jako całkowitą liczbę zdarzeń podzieloną przez liczbę pacjento-lat. Wyniki uzyskane w ramach analizy MTC skompilowano z naturalną częstością rzutów.” W analizie wnioskodawcy uwzględniono współczynniki RR, które zostały wyznaczone dla porównywanych interwencji względem placebo.

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono wpływu interwencji na ryzyko zgonu. „Śmiertelność modelowano oddzielnie od stanów EDSS i założono brak bezpośredniego wpływu stosowanej terapii na redukcję śmiertelności.” Jako wyjaśnienie, wnioskodawca wskazał, iż dane z badań OPERA I i OPERA II nie pozwalają na określenie wpływu stosowanych interwencji na ryzyko zgonu. W modelu śmiertelność „zależy od stosowanej interwencji w sposób pośredni. Różnice w skuteczności leków w zakresie tempa progresji przekładają się na różne odsetki pacjentów w poszczególnych stanach EDSS, co jest związane z różnicami w zakresie ryzyka zgonu”.

W modelu wnioskodawcy założono, iż pacjenci przerywają terapię w przypadku progresji z RRMS do SPMS. „Dodatkowo uwzględniono przerywanie terapii z innych przyczyn (m.in. z powodu zdarzeń niepożądanych) zgodnie z wynikami raportowanymi w badaniach klinicznych”, włączonych do AKL wnioskodawcy. Dane dotyczące przerywania terapii zaczerpnięto z przeprowadzonej w ramach ALK wnioskodawcy analizy metodą MTC, w analizie podstawowej uwzględniono wynik OR odnoszący się do utraty pacjentów z badania, a następnie „przekonwertowano wyniki MTC na roczne prawdopodobieństwa przerywania terapii”. W AE wnioskodawcy nie wskazano, czy w modelu uwzględniono możliwość powrotu do leczenia pacjentów w ramach wnioskowanego programu po wyleczeniu zdarzeń niepożądanych.

„Założono, że pacjenci po przerwaniu terapii OKR lub FNG nie będą stosować kolejnej linii leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby (...).”

W analizie podstawowej nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych (ZN). Wnioskodawca wskazał, iż w badaniach wykorzystanych w analizie ekonomicznej do określenia ZN (dla OKR: badania OPERA I i OPERA II, dla FNG: Kappos 2010 (badanie FREEDOMS I), Calabresi 2014 (badanie FREEDOMS II) i Cohen 2010 (badanie TRANSFORMS)) nie przedstawiono informacji odnoszących się stopnia nasilenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, a „większość raportowanych zdarzeń niepożądanych stanowią objawy grypopodobne lub zdarzenia o łagodnym przebiegu, których leczenie nie generuje znaczących kosztów i nie wpływa znacząco na jakość życia”. Ponadto, wnioskodawca wskazał, iż „specyfika części wymienionych (*komentarz analityków Agencji: w badaniach włączonych do przeglądu wnioskodawcy*) zdarzeń niepożądanych nie pozwala na jednoznaczne określenie sposobu ich leczenia, a w konsekwencji na wiarygodne wyznaczenie kosztów”. W badaniach tych, określono jedynie, iż u pacjentów stosujących terapię OKR ciężkie ZN występowały u około 8% osób, a w przypadku terapii FNG: u 8-15%. W związku z powyższym, wnioskodawca uznał, iż „można przypuszczać, że pominięcie wpływu zdarzeń niepożądanych na koszty terapii i jakość życia nie będzie miało znaczącego wpływu na wyniki analizy”. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono koszty leczenia i użyteczności dla ZN związanych z terapią OKR, natomiast nie testowano żadnego wariantu uwzględniającego ZN związanych z terapią FNG.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne i niemedyce oraz koszty pośrednie:

- koszty leków,
- koszty podania leków i monitorowania terapii,
- koszty rzutów choroby,
- koszty niepełnosprawności,
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Koszty komparatora (fingolimod) „określono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 roku (wariant bez RSS) oraz danych z komunikatów DGL za okres od stycznia do grudnia 2017 roku (wariant z RSS)”.

Okrelizumab podawany jest we wlewie dożylnym i wymaga zastosowania premedykacji (dożylnie podawany metyloprednizolon lub jego odpowiednik, lek antyhistaminowy, ewentualna premedykacja lekiem przeciwgorączkowym). W związku z tym założono, iż „podanie OKR będzie odbywać się w ramach hospitalizacji jednodniowej”. Zgodnie z ChPL, pierwsza dawka podawana jest w 2 oddzielnych wlewach w odstępie dwutygodniowym, natomiast kolejne dawki w pojedynczych wlewach. Przyjęto, że „koszt premedykacji związanej z podaniem OKR będzie rozliczany w ramach hospitalizacji”. W analizie uwzględniono 3 hospitalizacje związane z podaniem OKR w pierwszym roku leczenia oraz 2 hospitalizacje w każdym kolejnym roku terapii. „Zgodnie z zapisami programu lekowego B.46 inicjacja leczenia FNG musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej”. W AE wnioskodawcy założono, iż pierwsze podanie FNG odbędzie się w warunkach jednodniowej hospitalizacji, natomiast koszty kolejnych - rozliczane będą w ramach wizyt ambulatoryjnych. W pierwszym roku terapii FNG, w ramach kosztów podania leku, uwzględniono koszty 1 hospitalizacji i 12,04 wizyt ambulatoryjnych, a w kolejnych latach terapii FNG: koszty 13,04 wizyt ambulatoryjnych. „Koszty podania leków określono na podstawie zarządzenia Nr 125/2017/DGL Prezesa NFZ”.

Tabela 21. Koszty związane z podaniem leków zastosowane w modelu wnioskodawcy

Kod świadczenia	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena za punkt	Koszt jednorazowy
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1 PLN	486,72 PLN
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1 PLN	108,16 PLN

W analizie wnioskodawcy założono, iż koszty monitorowania terapii OKR będą tożsame z kosztami „monitorowania terapii innymi lekami uwzględnionymi w analizie”. Koszty monitorowania terapii FNG oszacowano na podstawie zarządzenia Nr 125/2017/DGL Prezesa NFZ.

Tabela 22. Koszty monitorowania terapii

Kod świadczenia	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena za punkt	Koszt
5.08.08.0000053	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego	1 297,92	1 PLN	1 297,92 PLN

Koszty związane z leczeniem rzutów choroby oszacowano na podstawie badania Selmaj 2017 oraz dokonano ich aktualizacji na podstawie danych GUS z grudnia 2017 r. odnoszących się do wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (w odniesieniu do kosztów ponoszonych przez NFZ oraz pacjenta) oraz do danych o przeciętnym wynagrodzeniu w 2016 r. (w odniesieniu do kosztów społecznych). Wnioskodawca wskazał, iż na podstawie badania Selmaj 2017 nie było możliwości rozróżnienia części kosztów ponoszonych przez NFZ i przez pacjenta. W związku z tym, wykorzystując dane z publikacji Szmurło 2014 obliczono, iż „koszt leczenia rzutu przypadający na płatnika publicznego wynosi 92,35% wszystkich kosztów wspólnych płatnika i pacjenta”.

W analizie podstawowej w AE wnioskodawcy koszty związane z niepełnosprawnością dla pacjentów z SM oszacowano na podstawie badania Selmaj 2017. Ze względu na fakt, iż koszty w tym badaniu zostały wyznaczone w 2015 roku, w analizie wnioskodawcy dokonano ich aktualizacji, uwzględniono: dla kosztów NFZ i pacjenta „wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem na rok 2017” z danych GUS oraz „dla kosztów społecznych dane dotyczące przeciętnych wynagrodzeń na rok 2016 (brak dostępnych danych

pozwalających na poprawne przeliczenie na ceny z 2017 roku) oraz kosztów transportu” pochodzące z danych GUS. „Ze względu na brak danych pozwalających na rozróżnienie kosztów dla postaci RRMS i SPMS, przyjęto takie same koszty niepełnosprawności dla obu tych postaci.”

W analizie podstawowej wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych, jedynie w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących OKR. Uwzględniono w nim następujące zdarzenia niepożądane: reakcje związane z infuzją (założono, iż leczone są ambulatoryjnie) oraz zapalenia nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy, infekcje dróg moczowych (założono leczenie w ramach hospitalizacji).

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wartości użyteczności oszacowano na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania wnioskodawcy, niesystematycznego przeszukania sieci Internet oraz przeglądu referencji odnalezionych publikacji. W AE wnioskodawcy ostatecznie uwzględniono badania, w których bezpośrednio wyznaczono użyteczności stanów zdrowia za pomocą kwestionariusza EQ-5D (EuroQol 5D).

W modelu wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry użyteczności:

- użyteczności związane z zaawansowaniem choroby określonym wg skali EDSS u pacjentów z RRMS oraz SPMS – w modelu uwzględniono „użyteczności dla 20 stanów zdrowia w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyrażonego w skali EDSS, z uwzględnieniem postaci choroby – 10 stanów odpowiednio dla postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS) oraz 10 stanów dla postaci wtórnie postępującej (SPMS)”. W analizie podstawowej, dane odnoszące się do użyteczności związanych z zaawansowaniem choroby zaczerpnięto z badania Orme 2007, ze względu na rozróżnienie w nim wartości użyteczności wszystkich stanów zdrowia dla postaci RRMS i SPMS;
- spadek użyteczności podczas rzutu choroby – oszacowano na podstawie badania Orme 2007 (w którym sposób szacowania spadku użyteczności polegał na odejmowaniu użyteczność pacjentów będących w stanie rzutu od użyteczności pacjentów będących w stanie stabilnej choroby).

W ramach obliczeń z perspektywy społecznej, w AE wnioskodawcy uwzględniono spadek użyteczności stanu zdrowia opiekunów związany z niepełnosprawnością pacjentów z MS. Dane dotyczące tego spadku oszacowano na podstawie publikacji NICE 2011 (w której określono spadek jakości życia opiekunów pacjentów z chorobą Alzheimera – wnioskodawca przyjął, że stopień opieki nad pacjentem z MS w stanie EDSS 9 jest równy z opieką nad pacjentem z chorobą Alzheimera) oraz badania UK MS Survey (publikacje Orme 2007, Tyas 2007) (w którym „określano liczbę godzin w ciągu doby, w których chory z MS wymaga pomocy opiekuna w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyrażonego w skali EDSS”). Przyjęto założenie, iż maksymalna wartość tego spadku wynosi -0,14 (na podstawie NICE 2011). „Przyjęto, że spadki użyteczności opiekunów pacjentów z MS związane ze stopniem niepełnosprawności są takie same dla postaci RRMS i SPMS.”

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowane alternatywne stopy dyskontowe (0% dla kosztów i efektów zdrowotnych).

Tabela 23. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
CZN Ocrevus (okrelizumab) za opakowanie		wniosek refundacyjny
CHB Gilenya (fingolimod) z opakowanie	7 128,89 PLN (z RSS: 6 185,96 PLN)	Obwieszczenie MZ z 26.02.2018 r., komunikat DGL za okres styczeń-grudzień 2017 r.
Dyskontowanie	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	Wytuczne AOTMiT

Parametr	Wartość			Źródło
	Postać choroby wg EDSS	RRMS - częstość rzutów	SPMS – częstość rzutów	
Częstość rzutów choroby	0	0,709	0	badanie Patzold 1982, UK MS Survey
	1	0,729	0	
	2	0,676	0,465	
	3	0,720	0,875	
	4	0,705	0,545	
	5	0,591	0,524	
	6	0,490	0,453	
	7	0,508	0,340	
	8	0,508	0,340	
9	0,508	0,340		
Efektywność terapii CDP24	OKR vs. PLC: HR=0,26 FNG vs. PLC: HR=0,67			AKL wnioskodawcy
Efektywność terapii ARR	OKR vs. PLC: RR=0,37 FNG vs. PLC: RR=0,47			AKL wnioskodawcy
Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii	OKR: 6,19% FNG: 6,14%			AKL wnioskodawcy (badania OPERA I i II, analiza MTC)
Naturalna progresja choroby w RRMS i SPMS	Tabela 5., AE wnioskodawcy			baza British Columbia MS (Palace 2014)
Śmiertelność	EDSS 0: 1,00 EDSS 1: 1,43 EDSS 2: 1,60 EDSS 3: 1,64 EDSS 4: 1,67 EDSS 5: 1,84 EDSS 6: 2,27 EDSS 7: 3,10 EDSS 8: 4,45 EDSS 9: 6,45			dane GUS dot. śmiertelności ogólnej, Pakorski 1997
Wartości użyteczności dla RRMS i SPMS	Postać choroby wg EDSS	RRMS	SPMS	Orme 2007
	0	0,870	0,825	
	1	0,799	0,754	
	2	0,705	0,660	
	3	0,574	0,529	
	4	0,610	0,565	
	5	0,518	0,473	
	6	0,460	0,415	
	7	0,297	0,252	
	8	-0,049	-0,094	
	9	-0,195	-0,240	
Spadek użyteczności w trakcie rzutu (SE)	0,071 (0,013)			Orme 2007
Spadek użyteczności stanu zdrowia opiekunów (perspektywa społeczna)	Tabela 37., AE wnioskodawcy			NICE 2011, UK MS Survey
Koszty stanów zdrowia	Tabela 55., AE wnioskodawcy			Selmaj 2017
Koszty rzutów	perspektywa NFZ: 1 868 PLN perspektywa wspólna: 2 023 PLN perspektywa społeczna: 4 012 PLN			Selmaj 2017, dane GUS dot. cen towarów i usług (2017 r.), dane GUS dot. wynagrodzenia (2016 r.)

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej w dożywotnym horyzoncie czasowym

Parametr	[zakres]	
	OKR	FNG
Efekt [QALY]*		
Efekt inkrementalny [QALY]*		
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN /QALY]		
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN /QALY]		
Perspektywa społeczna		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN /QALY]		

* Dane dotyczące efektów zdrowotnych odnoszą się do perspektywy NFZ i wspólnej.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[Redacted text]

¹ 134 514 PLN/QALY

W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości OKR nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. fingolimodem). W analizie wnioskodawcy uwzględniono RCT, w których porównywano ocenianą technologię z IFN β -1a-SC (lek I rzutu w SM, finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29.). Należy też zwrócić uwagę, iż zgodnie z Cochrane Handbook, porównania pośrednie nie są porównaniami randomizowanymi, opierają się na założeniu, że włączone badania są porównywalne pod każdym względem za wyjątkiem zastosowanej interwencji, a ryzyko błędu wynikające z porównania pośredniego może być porównywalne z ryzykiem błędu badań obserwacyjnych.

W uzupełnieniach względem wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił CURy dla OKR i FNG oraz ceny maksymalne dla produktu Ocrevus. Warto jednak zauważyć, że model wnioskodawcy nie pozwalał na weryfikację przedstawionych cen. Poniżej podano maksymalne ceny produktu Ocrevus wynikające ze zrównania CURów porównywanych terapii:

Oszacowane ceny dla perspektywy NFZ i wspólnej

Wnioskodawca nie przedstawił ceny wynikającej z zapisów art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji, gdyż uznał taki sposób kalkulacji za niepoprawny metodycznie, szczegóły przedstawiono w piśmie z uzupełnieniami ws wymagań minimalnych.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała deterministyczną, jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości. Pogrubioną czcionką zaznaczono warianty skrajne. Szczegółowe wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 5.2. AE wnioskodawcy.

Tabela 25. Wybrane wyniki analizy wrażliwości – wartości ICUR dla porównania OKR vs FNG

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru / źródło danych	ICUR [PLN/QALY]		
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa społeczna
Wyniki analizy podstawowej				
Scen.1.: Dyskontowanie	0% dla kosztów i efektów			
Scen.2.: Horyzont czasowy	lat			
Scen.3a.: Użyteczności dla stanów EDSS, spadek użyteczności związany z rzutem	EDSS: Selmaj 2017, rzuty: Orme 2007			
Scen.3b.: Użyteczności dla stanów EDSS, spadek użyteczności związany z rzutem	EDSS: wariant minimalny (Fisk 2005, Fogarty 2013), rzuty: Orme 2007			
Scen.3c.: Użyteczności dla stanów EDSS, spadek użyteczności związany z rzutem	EDSS: wariant maksymalny (Fisk 2005, Fogarty 2013), rzuty: Orme 2007			
Scen.3d.: Użyteczności dla stanów EDSS, spadek użyteczności związany z rzutem	EDSS: OPERA I i II, rzuty: OPERA I i II: 0,101			

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru / źródło danych	ICUR [PLN/QALY]		
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa społeczna
Scen.3e.: Użyteczności dla stanów EDSS, spadek użyteczności związany z rzutem	EDSS: Orme 2007, rzuty: wariant minimalny: 0,021 (Kobelt 2000)			
Scen.3f.: Użyteczności dla stanów EDSS, spadek użyteczności związany z rzutem	EDSS: Orme 2007, rzuty: wariant maksymalny: 0,468 (Parkin 2000)			
Scen.4.: Spadek użyteczności stanu zdrowia opiekunów	niewzględnione			
Scen.5.: Koszty stanów zdrowia	Szmarło 2014			
Scen.6.: Koszty rzutów	Zarządzenie Prezesa NFZ (założono, iż „wszyscy chorzy, u których wystąpi rzut choroby, będą wymagać hospitalizacji”)			
Scen.7.: AE	Uwzględnienie kosztów i spadków użyteczności AE dla OKR (OPERA I i II)			
Scen.8a.: Efektywność terapii – CDP24	wariant minimalny (krajowa wartość przedziału ufności z analizy podstawowej): OKR vs. PLC: HR=0,12; FNG vs. PLC: HR=0,51			
Scen.8b.: Efektywność terapii – CDP24	wariant maksymalny (krajowa wartość przedziału ufności z analizy podstawowej): OKR vs. PLC: HR=0,53; FNG vs. PLC: HR=0,87			
Scen.9a.: Efektywność terapii – ARR	wariant minimalny (krajowa wartość przedziału ufności z analizy podstawowej): OKR vs. PLC: RR=0,29; FNG vs. PLC: RR=0,41			
Scen.9b.: Efektywność terapii – ARR	wariant maksymalny (krajowa wartość przedziału ufności z analizy podstawowej): OKR vs. PLC: RR=0,48; FNG vs. PLC: RR=0,53			
Scen.9c.: Efektywność terapii – ARR	brak różnic: OKR vs. PLC: RR=0,37; FNG vs. PLC: RR=0,37			
Scenariusz 10a: Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii	wariant minimalny (krajowa wartość przedziału ufności z analizy podstawowej): OKR: 6,19%, FNG: 3,00%			
Scenariusz 10b: Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii	wariant maksymalny (krajowa wartość przedziału ufności z analizy podstawowej): OKR: 6,19%, FNG: 11,92%			
Scen.11.: Naturalna progresja choroby w RRMS i SPMS	rejestr London Ontario			
Scen.12.: Śmiertelność	Kingwell 2012			

Należy zwrócić uwagę, iż w scenariuszach, w ramach których testowano roczne prawdopodobieństwa przerwania terapii (warianty minimalny i maksymalny) uwzględniono tylko różne wartości dla FNG, natomiast dla OKR w każdym z wariantów wartość jest ta sama.

Analiza probabilistyczna

W probabilistycznej analizie wrażliwości przyjęto: dla parametrów określających strukturę („np. dla początkowego rozkładu między stanami EDSS, macierze przejść w ramach RRMS i SPMS): rozkład Dirichleta; dla parametrów ilorazu częstości, ilorazu szans, hazardu względnego oraz mnożników dla śmiertelności: rozkład logarytmiczny; dla odsetków, proporcji i prawdopodobieństw przejść: rozkład beta; dla parametrów kosztowych: rozkład gamma. Przeprowadzono 1 000 symulacji.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy, przy obecnej wielkości progu opłacalności (134 514 PLN/QALY).

Tabela 26. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania OKR vs FNG, [redacted]

Wynik	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa społeczna
Prawdopodobieństwo, że terapia OKR jest bardziej opłacalna od terapii FNG	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. 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	Warto jednak zauważyć, że w modelu ekonomicznym zastosowano dane dotyczące szerszej populacji pacjentów niż wnioskowana.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz uwaga wskazana w roz. 3.6. niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
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 czasowy, ze względu na przewlekły charakter choroby, a także by móc uwzględnić różnice w efektach zdrowotnych i kosztach porównywanych terapii.
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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 deterministyczną i probabilistyczną.

Ograniczenia wg wnioskodawcy

- „Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie. W szczególności ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących OKR z komparatorem, modelowanie przeprowadzono w oparciu o przeprowadzone w ramach analizy klinicznej porównanie pośrednie metodą MTC.
- Założono, że w przypadku zakończenia rozważanych terapii pacjenci nie są poddawani dalszemu leczeniu lekami immunomodulującymi, aby wskazać na efekty zdrowotne i koszty wynikające bezpośrednio z porównywanych interwencji.
- Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności jest stały w czasie i nie zależy od stanów zdrowia, w których znajdują się pacjenci. Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z tych powodów z badań klinicznych dostatecznie dobrze przybliży odsetek przerywających terapię w warunkach programu lekowego (w tym – precyzyjnych kryteriów braku skuteczności, potencjalnie innych niż kryteria stosowane w poszczególnych badaniach). W badaniach klinicznych nie raportuje się danych o przerywaniu terapii w stopniu dostatecznie szczegółowym, by było możliwe odniesienie się w obliczeniach do poszczególnych kryteriów wyłączenia z programów lekowych.
- Nie uwzględniono kosztów AE. W ramach analizy testowano konserwatywny wariant z uwzględnieniem kosztów AE dla OKR. Wpływ kosztów AE na całkowite wyniki jest niewielki.
- W analizie podstawowej nie uwzględniono polskich danych dot. użyteczności, jako że w jedynej dostępnej publikacji dot. jakości życia polskich pacjentów z MS nie wyróżniono wartości użyteczności z podziałem na RRMS i SPMS. Dane opublikowane w innych badaniach wskazują na istotną statystycznie różnicę w użytecznościach dla RRMS i SPMS, zatem uwzględnienie takich samych wartości dla obydwu typów byłoby nieuzasadnione i prowadziłoby do niewiarygodnych wyników modelowania. W celu zbadania wpływu przyjęcia polskich danych dot. użyteczności przeprowadzono stosowną analizę wrażliwości.
- W publikacji stanowiącej źródło danych dla kosztów stanów zdrowia i kosztów rzutów choroby w analizie podstawowej (Selmaj 2017) nie wyróżniono kosztów z podziałem na perspektywę NFZ i pacjentów. W konsekwencji przyjęto, że podział kosztów będzie na takim samym poziomie jak w innym odnalezionym źródle danych kosztowych (Szmurło 2014).”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Model wnioskodawcy zbudowano w większości poprawnie. Wątpliwości wzbudza jednak możliwość poprawy niepełnosprawności u pacjentów nieleczonych w RRSM oraz tych z SPMS (którzy także nie otrzymują leczenia, po przejściu do tej postaci choroby). W raporcie CADTH 2017 (w którym przedstawiono taką samą strukturę modelu jak u wnioskodawcy) podano, że po konsultacji z ekspertami, spontaniczna poprawa niepełnosprawności jest rzadko obserwowana w praktyce klinicznej, dlatego też możliwość powrotu do stanów z mniejszym poziomem niepełnosprawności w przypadku braku leczenia może być niewłaściwa. W raporcie ICER 2017 u pacjentów z SPMS możliwe było jedynie zwiększenie niepełnosprawności lub pozostanie w tym samym stanie (założono, że nie może się ona zmniejszać). Warto zwrócić uwagę, że możliwości poprawy w obrębie SPMS nie przyjmowano w innej analizie ocenianej w Agencji dla produktu Lemtrada oraz przyjmowano dla leku Mavenclad, przy czym w modelu dla tej technologii nie rozróżniano postaci RRMS od SPMS – uśredniono prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami. Jak poinformowano w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej przez wnioskodawcę, pominięcie tego założenia powodowało zmniejszenie uzyskanego QALY dla OKR z [REDACTED].

Model stanowi uproszczenie rzeczywistego postępowania z chorymi, gdyż nie uwzględniono w nim innych terapii, które mogą być stosowane w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji aktualnie ocenianej technologii lub komparatora. Stosowania sekwencji terapii nie testowano w analizie wrażliwości. Wnioskodawca uzasadnił takie podejście, m.in. łatwiejszą interpretacją wyników analizy.

W analizie założono, że skuteczność zarówno ocenianej technologii, jak i komparatora będą utrzymywać się w czasie. Wnioskodawca wskazał, że „dostępne dane wskazują, że efekt terapeutyczny utrzymuje się co najmniej przez 4 lata (maksymalny horyzont, dla którego dostępne są wyniki badania OPERA”. W rekomendacji NICE 2018 dla OKR wskazano, że dane te mogą być narażone na błąd selekcji (25% pacjentów wypadło do 4 roku z okresu obserwacji, pacjenci byli włączani do fazy przedłużonej, tylko jeżeli klinicyści uznali, że mogą odnieść korzyść z dalszego leczenia OKR), a efekt terapeutyczny może być podtrzymany przez 4 lata dla wielu, ale nie wszystkich pacjentów i że nie ma dostępnych wyników z dłuższego niż ww. okres obserwacji. W rekomendacji SMC 2018 dla OKR zwrócono uwagę, że z powodu braku danych długoterminowych, podtrzymujących założenie wnioskodawcy, właściwe byłoby założenie zmniejszania się skuteczności w czasie. W analizie wnioskodawca uwzględnił prawdopodobieństwo utraty z leczenia (m.in. z powodu braku skuteczności), w związku z czym w jakimś stopniu będzie to odpowiadało zanikowi skuteczności terapii. Warto jednak zwrócić uwagę na ograniczenia samego sposobu szacowania tego parametru (utraty z leczenia – patrz roz. 5.3.2 niniejszej AWA), jak i rozbieżności między definicjami braku skuteczności, określanymi w RCT (nie odnoszono się do zmian w badaniach MRI), a ocenianym programem lekowym.

Wszelkie założenia poczynione w analizie wnioskodawcy są niepewne, np. te dotyczące przyjęcia takich samych prawdopodobieństw przejść w SPMS, jak w obrębie RISM czy takich samych kosztów niepełnosprawności w obu tych postaciach choroby.

Niepewności wzbudza oszacowanie kosztu podania FNG. W analizie podstawowej przyjęto, że pierwszy raz lek podawany jest w ramach hospitalizacji jednodniowej, a następnie w ambulatorium – co 4 tygodnie. Niniejszego założenia nie uargumentowano w wystarczającym stopniu pod względem częstości wizyt ambulatoryjnych. W analizie wrażliwości nie testowano także alternatywnych wariantów dla tego postępowania. W innych analizach ekonomicznych, ocenianych przez Agencję w 2018 r., w których uwzględniono FNG założono, że jest on jednorazowo podawany w hospitalizacji, przy czym zaznaczono, że jest to podejście konserwatywne, bo nie uwzględnia wizyt, na których przepisuje się pacjentowi lek (AE Lemtrada) lub też przyjęto, że jest podawany samodzielnie przez pacjenta, a wydawany w ambulatorium co 2 miesiące (AE Mavenclad). W aktualnie obowiązującym programie podano, że inicjacja leczenia FNG musi być prowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji lub w poradni przyszpitalnej, natomiast nie podano informacji o warunkach jego kontynuowania. Tym samym podejście zastosowane przez wnioskodawcę nie jest konserwatywne dla komparatora. Mimo to, parametr ten nie ma większego wpływu na wyniki z analizy wnioskodawcy (wzrost ICUR o ok. [] przy testowaniu pierwszorazowego podania w hospitalizacji lub w ambulatorium).

Ze względu na niemożliwość wiarygodnego oszacowania kosztów zdarzeń niepożądanych, nie uwzględniono ich w analizie podstawowej. Koszty dla zdarzeń niepożądanych, dla których prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu roku było >5%, po zastosowaniu wnioskowanej technologii wraz z dekrementami dla tych zdarzeń testowano w analizie wrażliwości. Jednak miało to niewielki wpływ na wyniki z analizy (wzrost ICUR o ponad [] w porównaniu z analizą podstawową).

Model wnioskodawcy nie pozwalał na prześledzenie wszystkich obliczeń przedstawionych w analizie ze względu na brak odwołań do pierwotnych danych źródłowych, np. rocznego odsetka nawrotów, kosztów niepełnosprawności (stanów zdrowia), kosztów rzutu.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Brak jest danych specyficznych dla ocenianej populacji, więc wnioskodawca przyjmował dostępne dane dla populacji szerszych. W związku z czym dane dla wnioskowanej populacji pacjentów mogą się różnić od tych zastosowanych w modelu.

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii określono na podstawie badań dla OKR i FNG, w których odpowiednio ok. 27% i 43-74% pacjentów stosowało wcześniej leki modyfikujące przebieg choroby.

W modelu wykorzystywano także dane z innych krajów, tym samym mogą one nie odzwierciedlać wartości dla polskich pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, np. ze względu na odmienne warunki udzielania świadczeń czy oferowanej opieki.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia określającymi poziom niepełnosprawności (EDSS) w obrębie RRMS i SPMS modelowano w oparciu o dane z rejestru British Columbia (Palace 2014). W modelu wykorzystano dane z tego rejestru dla pacjentów ≥ 28 lat z SM wcześniej nieleczonych z populacji brytyjskiej, obserwowanych w latach 1980-1995. W samej publikacji Palace 2014 zwrócono uwagę, że naturalna historia choroby może się zmieniać w czasie. W analizie wrażliwości testowano dane z rejestru London Ontario dla kanadyjskich pacjentów z RRMS i SPMS (odpowiednio: 34%, 66%), obserwowanych w latach 1972-1989. Miały one jednak mały wpływ na zmianę wyników w porównaniu z analizą podstawową (ICUR wzrósł o ok. []).

Częstość rzutów obliczono na podstawie badania Patzold 1982 obejmującego niemieckich pacjentów z SM, którzy w trakcie nawrotów otrzymywali prednizon (dużo pacjentów przeszło też długoterminowe leczenie azatiopryną), obserwowanych w latach 1976-1980, przez ≥ 2 lata. Chcąc uzyskać częstość rzutów w zależności od postaci choroby ww. dane skompilowano z danymi z UK MS Survey. Przy czym „ze względu na małą liczbę pacjentów w stanach EDSS wyższych niż 6,5 w badaniu UK MS Survey, częstość rzutów dla tych stanów została skumulowana, zarówno w RRMS jak i SPMS.”

Podwyższone ryzyko zgonu u pacjentów z MS w zależności od stanu EDSS oszacowano na podstawie publikacji Pokorski 1997. Badanie to obejmowało pacjentów z SM z Danii od 1948 r. W analizie wrażliwości testowano alternatywną wartość z badania Kingwell 2012 (nie wskazano w analizie w jaki sposób odnaleziono tę publikację), oszacowaną dla pacjentów (większość nigdy nie była leczona immunomodulacyjnie lub immunosupresyjnie) z Kanady z MS, obserwowanych w latach 1980-2004.

Wartości użyteczności określono na podstawie badania Orme 2007, które pozwalało na ich rozróżnienie w zależności od postaci. Badanie to przeprowadzono w Wielkiej Brytanii z zastosowaniem norm brytyjskich. W analizie wrażliwości testowano wartości z alternatywnych źródeł danych, m.in. z badania Selmaj 2017, w którym określono je dla polskich pacjentów z SM (ze względu na brak rozróżnienia, przypisano te same wartości dla RRMS i SPMS). Spośród alternatywnych wartości użyteczności testowanie tych z badania Selmaj 2017 powodowało największy wzrost ICUR, tj. o [redacted] w porównaniu z analizą podstawową. W innych analizach ekonomicznych, ocenianych przez Agencję (dla leków Lemtrada i Mavenclad) w analizie podstawowej zastosowano dane polskie z badania Selmaj 2017. Przy czym badanie to miało także swoje ograniczenia, np. nie było reprezentatywne dla całej populacji polskiej z SM, ponieważ przeprowadzono je na 411 młodych, dobrze wyedukowanych pacjentach z dostępem do Internetu i pochodzących z miast.

Dekrementy zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie danych dla daklizumabu (zmiana użyteczności i czas trwania zdarzenia) oraz odsetka ciężkich zdarzeń niepożądanych dla OKR, raportowanego w badaniu OPERA. Tym samym dekrementy te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wartości dla wnioskowanej technologii.

Ze względu na brak właściwych danych dla spadku użyteczności opiekunów, pacjentów z MS, przyjmowano założenia i wykorzystano dane dla innych chorób (brytyjskie dane dla opiekunów chorych z Alzheimerem z ciężką demencją). Tym samym zastosowane wartości mogą nie odzwierciedlać sytuacji w Polsce.

Brak jest także danych długoterminowych dotyczących efektywności klinicznej porównywanych leków, w związku z czym wnioskodawca określał je na podstawie danych z krótszych okresów obserwacji i przyjmował, że nie będą się zmieniały w czasie. Tak też postąpił z oszacowaniem prawdopodobieństwa przerwania leczenia, na podstawie wyników z porównania pośredniego MCT, do którego włączono RCT dla OKR i FNG, odpowiednio z 1,8 roku lub 2 lat obserwacji (przerwanie leczenia odbywało się z powodu m.in. zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności, nieakceptowalnych zmian w parametrach laboratoryjnych, ciąży, niestosowania się do zaleceń). W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne wartości dla tego parametru dla OKR, które powodowały największe zmiany wyników, wśród wszystkich testowanych przez wnioskodawcę parametrów (patrz roz. 5.2.3. niniejszej AWA).

„Dane dot. początkowej struktury EDSS przyjęto zgodnie z danymi zaimplementowanymi w modelu na podstawie niepublikowanych wyników badania OPERA I i OPERA II.” Pomimo prośby Agencji o przedstawienie danych niepublikowanych, wnioskodawca ich nie dostarczył, w związku z czym nie było możliwości ich weryfikacji.

Koszty zastosowane w modelu ekonomicznym są aktualne na dzień oceny. Przy czym pojawił się nowy komunikat DGL za okres I-VI.2018 r., według którego zmniejszyła się cena za opakowanie FNG (5 851,69 PLN), co powodowało wzrost ICUR o ok [redacted] w zależności od perspektywy ([redacted]) w porównaniu z analizą podstawową wnioskodawcy. Warto jednak zauważyć, że koszty oszacowane na podstawie komunikatu DGL mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ dla FNG, ze względu na brak informacji o aktualnie obowiązującym RSS dla tego leku.

Koszty niepełnosprawności i rzutu oszacowano głównie na podstawie badania Selmaj 2017. Jak wskazano wyżej badanie to nie jest reprezentatywne dla całej polskiej populacji pacjentów z SM (błąd próby). Zastosowane wartości mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów generowanych przez wnioskowaną populację.

W opisie analizy odnaleziono drobne nieprawidłowości (np. dekrementy opiekunów pacjentów z MS związane ze stopniem niepełnosprawności), które nie miały wpływu na wyniki, ponieważ w modelu ekonomicznym zastosowano prawidłowe dane zgodne ze wskazanymi źródłami danych.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AE wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej, konwergencji i zewnętrznej.

W ramach walidacji wewnętrznej podano, że systematycznie testowano model w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń. „Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.” Nie przedstawiono jednak raportu z jej przeprowadzenia, w związku z czym trudno ocenić poprawność przedstawionych informacji.

W ramach walidacji konwergencji porównano wyniki modelu wnioskodawcy z wynikami innych, odnalezionych analiz ekonomicznych, które dotyczyły tego samego tematu (Yang 2017, Frasco 2017, CADTH 2017). Według autorów AE wnioskodawcy efekty zdrowotne (QALY) OKR i FNG, po dostosowaniu do głównych założeń z analizy kanadyjskiej, są zbliżone do tych przedstawionych w analizie CADTH 2017, a różnice mogą wynikać np. z oparcia skuteczności leczenia na CDP12, a nie jak w analizie wnioskodawcy na CDP24. Z powodu znacznych różnic między QALY dla OKR (nie uwzględniono wyników dla komparatora, którym był INFB-1a), model wnioskodawcy dostosowano do niektórych założeń z analizy Yang 2017 lub Frasco 2017. Mimo to między QALY dla OKR z dostosowanego modelu wnioskodawcy, a tym z analizy Yang 2017 utrzymywały się różnice w wysokości QALY. Autorzy AE wnioskodawcy tłumaczyli te różnice sposobem modelowania przejść między stanami w RRMS u pacjentów otrzymujących OKR, w którym wykorzystano dane z RCT OPERA. Między QALY dla OKR z dostosowanego modelu wnioskodawcy, a tym z analizy Frasco 2017 utrzymywały się różnice w wysokości QALY. Autorzy analizy wnioskodawcy tłumaczyli tę różnicę wykorzystaniem innych danych dotyczących śmiertelności w poszczególnych stanach EDSS (w badaniu nie podano wartości macierzy przejść dla pacjentów leczonych OKR). Poinformowali, że w analizie Frasco 2017 przyjęto szereg „upraszczających założeń, które nie odzwierciedlają rzeczywistej praktyki klinicznej.”

Dodatkowo we wskazanej przez eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, amerykańskiej analizie ekonomicznej Zimmermann 2018 w II linii leczenia RRMS oszacowano niższe QALY dla OKR (o [redacted]) i dla FNG ([redacted]) niż te w analizie wnioskodawcy. Niniejsze różnice mogą wynikać z zastosowania odmiennych danych źródłowych, np. dotyczących użyteczności czy różnic w wynikach odnoszących się do efektywności klinicznej, np. rocznego prawdopodobieństwa przerwania leczenia.

W ramach walidacji zewnętrznej nie było możliwości porównania wyników dla OKR z modelem wnioskodawcy, z tymi z badań długoterminowych, ze względu na ich brak (produkt Ocrevus zarejestrowano w Europie 08.01.2018 r.). W związku z tym porównano wskaźniki ARR dla FNG z modelu dla okresu obserwacji 12 i 24 miesiące, tj. odpowiednio: 0,33 i 0,32 z odnalezionymi wartościami z badań obserwacyjnych, tj. 0,33 (Baroncini 2016) i 0,19-0,40 (Guger 2017, Baroncini 2016, Puz 2016, Izquierdo 2017). Jednocześnie dodano, że „precyzyjne porównanie wyników nie jest jednak możliwe ze względu na brak danych dot. charakterystyk początkowych w zakresie struktury stanów EDSS u pacjentów w poszczególnych badaniach. Przy czym analityk Agencji w modelu nie odnalazł danych podanych przez autorów AE wnioskodawcy (0,33 i 0,32). Natomiast w zakładce „Inputs – treatment effect” dla ARR dla FNG widnieje wartość 0,47, która nie zmieniała się w czasie.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono wyliczenia urzędowej ceny zbytu leku Ocrevus zgodnej z zapisami art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji, czyli gdy koszt jego stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas refundowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Aktualnie w programie lekowym B46. w podobnych wskazaniach do ocenianego finansowane ze środków publicznych są dwie technologie: fingolimod i natalizumab. Wykorzystując model ekonomiczny dostarczony dla produktu Lemtrada, w którym uwzględniono oba ww. komparatory oraz zaktualizowano koszty leków według najnowszego komunikatu DGL I-VI. 2018 technologią alternatywną o najniższym CUR był fingolimod z perspektywy NFZ.

Urzędowa cena zbytu leku Ocrevus, przy której koszt OKR nie jest wyższy od kosztu FNG wynosi z perspektywy NFZ:

- [redacted]). Niniejsze oszacowane ceny są niższe niż te zaproponowane przez wnioskodawcę.

W powyższych uproszczonych oszacowaniach uwzględniono roczny koszt stosowania jednej lub drugiej substancji czynnej, przy dawkowaniu zgodnym z właściwymi ChPL oraz aktualnymi cenami z obwieszczenia MZ z dnia 01.09.2018 r. (cena bez RSS) lub komunikatem DGL I-VI. 2018 r. (cena z RSS) dla komparatora oraz

danymi wnioskodawcy dla ocenianej interwencji. Ponadto wzięto pod uwagę koszty podania ww. leków, zgodnie z założeniami wnioskodawcy, mając na uwadze ograniczenia opisane w roz. 5.3.1. niniejszej AWA.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykazały, iż produkt leczniczy Ocrevus w ocenianym wskazaniu był technologią [REDAKTOWANE] w porównaniu do fingolimodu bez względu na perspektywę i [REDAKTOWANE], wyjątkiem było [REDAKTOWANE] w perspektywie społecznej, kiedy to oceniana technologia [REDAKTOWANE] komparator.

Najważniejszymi ograniczeniami wyników analizy wnioskodawcy było wykorzystanie danych dla szerszej populacji niż oceniana (wyniki skuteczności i bezpieczeństwa), krótkoterminowych (zakładano utrzymywanie się efektów w czasie) oraz zagranicznych, które mogą nie odzwierciedlać warunków polskich (np. dane dotyczące użyteczności, częstości rzutów). Ponadto wątpliwości wzbudza uwzględnienie w modelu możliwości poprawy niepełnosprawności u pacjentów nieleczonych. Koszty zastosowane dla komparatora mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ, ze względu na brak informacji o RSS.

W Agencji w 2018 r. oceniono produkt leczniczy Mavenclad i Lemtrada w podobnych wskazaniach co wnioskowana technologia. Oba te leki porównywano, m.in. z FNG. Przy czym dla produktu Mavenclad wykonano analizę minimalizacji kosztów w 5 letnim horyzoncie czasowym, w związku z czym trudno odnieść te wyniki do wyników analizy dla leku Ocrevus. Przy porównaniu wyników z analizy kosztów użyteczności dla produktu Lemtrada w 50 letnim horyzoncie czasowym uzyskano wyższe QALY ([REDAKTOWANE]) oraz niższe koszty ([REDAKTOWANE] dla FNG niż te w analizie wnioskodawcy dla 63 letniego horyzontu ([REDAKTOWANE]). Niniejsze różnice mogą wynikać głównie z odmiennych założeń oraz zastosowania innych źródeł danych.

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 papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie prognozowanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) związanych z objęciem refundacją okrelizumabu (Ocrevus) w leczeniu dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu (interferonem beta, PEG-interferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem). Założono, że OKR finansowany będzie w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, wspólną w sytuacji współpłacenia pacjentem leki (uwzględniającą NFZ i pacjenta) oraz społeczną². W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla perspektywy płatnika oraz wspólnej (wyniki perspektywy społecznej dostępne są w rozdziale 3. AWB wnioskodawcy).

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy na lata 2019-2020 zakładając, że produkt Ocrevus zostanie objęty refundacją od 1 stycznia 2019 r.

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkt leczniczy Ocrevus nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast pacjenci z populacji docelowej przyjmują fingolimod (FNG) lub natalizumab (NAT). Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której Ocrevus jest objęty finansowaniem w ramach nowo utworzonej odrębnej grupy limitowej i będzie przejmował rynek NAT i FNG u pacjentów kwalifikowanych do programu B.46. „zgodnie z rozkładem określonym w oparciu o dane zebrane od ekspertów w badaniu ankietowym”.

AWB wnioskodawcy uwzględnia warianty skrajne (opisane w rozdz. 6.1.2. AWA) oraz analizę wrażliwości, w której testowano niepewne parametry analizy (rozdz. 2.10. i A.1. AWB wnioskodawcy i 6.3.2. AWA).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2013.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową stanowią pacjenci z RRMS, u których pomimo co najmniej rocznej terapii lekami I rzutu choroba pozostaje aktywna.

W prognozie szacowania populacji wykorzystano regresję liniową. Jak wskazał wnioskodawca liczebność populacji docelowej w przyjętym horyzoncie czasowym analizy oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe (na podstawie komunikatów DGL³ za pośrednictwem serwisu IkarPro) dotyczące stosowania leków pierwszego rzutu (z których obliczał średnią liczbę pacjentów leczonych w ciągu roku – w AWB wnioskodawcy „pacjentolata”) oraz odsetki przerwania terapii tymi lekami przyjęte na podstawie danych z analizy klinicznej (badania OPERA I, OPERA II, wyniki metaanalizy sieciowej). Następnie, uzyskany wynik zderzano z odsetkiem pacjentów kwalifikujących się do programu B.46. Odsetek ten uzyskano na podstawie odpowiedzi ekspertów z badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę (NAT: ████████, FNG ████████ OKR: ████████) oraz przyjęto założenie, że po niepowodzeniu dwóch terapii z programu B.29, 100% pacjentów przejdzie bezpośrednio do programu B.46.

² Wnioskodawca w swojej analizie wskazał, że wydatki związane z leczeniem, takie jak: koszty leków i ich podania, monitorowania terapii, ponoszone na świadczenia w związku ze stanem niesprawności lub rzutami choroby „w perspektywie społecznej rozumiane są jako koszt alternatywny. W związku z tym, w obliczeniach dla perspektywy społecznej prezentowano wyłącznie sumaryczne wydatki (bez podziału na koszty alternatywne szacowane w poszczególnych kategoriach i utraconą produktywność chorego).”

³ „Ocena zużycia leków przeprowadzona została w oparciu o kwotę refundacji i ceny jednostkowe dla okresu 01.2011–06.2012 (brak danych o liczbie opakowań dla tego okresu) oraz w oparciu o liczbę opakowań objętych refundacją dla okresu 07.2012–12.2017”.

„W analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci, którzy przerywają terapię z zastosowaniem któregoś z preparatów dostępnych w programie B.29 automatycznie rozpoczynają leczenie z wykorzystaniem innego leku (z programu B.29 lub B.46).”

Dla drugiego roku horyzontu czasowego oprócz pacjentów nowo zakwalifikowanych uwzględniono również pacjentów kontynuujących leczenie. Ich odsetek oszacowano w oparciu o dane z analizy klinicznej i założenia własne wnioskodawcy. Ponadto, wnioskodawca założył, że liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach programu B.46 nie zmieni się w sytuacji objęcia refundacją wnioskowanej technologii.

W analizie uwzględniono następujące koszty: leków, podania leków i monitorowania terapii, rzutów choroby, stanów zdrowia.

Udziały poszczególnych leków, tj.: okrelizumabu, fingolimodu i natalizumabu (OKR, FNG i NAT) oszacowano na podstawie danych od ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę. W wariantach podstawowym i alternatywnym analizy wyliczono wartości średnie z uzyskanych odpowiedzi. Alternatywne wartości udziałów OKR (najniższe i najwyższe wartości wskazane przez ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę) zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości. Badanie ankietowe przeprowadzono wśród 6 ekspertów w 2016 r.

Tabela 28. Rozpowszechnienie leków na rynku wg oszacowań wnioskodawcy

Technologia lekowa	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
OKR	0%			
NAT				
FNG				

Wnioskodawca szacując minimalny i maksymalny wariant analizy przyjął alternatywne rozpowszechnienie OKR. Wariantem minimalnym jest wariant z najniższym prognozowanym rozpowszechnieniem OKR: [redacted], a wariantem maksymalnym – wariant z najwyższym rozpowszechnieniem: [redacted].

Dawkowanie leków przyjęto na podstawie ChPL poszczególnych leków i zgodnie z programami lekowymi (B.46. i uzgodnionym).

[redacted], koszty NAT i FNG oszacowano na podstawie komunikatu DGL (I-XII 2017) dla wariantu z RSS i obwieszczenia MZ (z 26.02.2018) - bez RSS.

Pozostałe koszty zostały oszacowane wykorzystując dane i założenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Wnioskodawca dane do niniejszej AWB uzyskał przeprowadzając symulację przy założeniach 2-letniego horyzontu czasowego, braku dyskontowania oraz wyznaczając średnioroczne koszty dla OKR i FNG. Dodatkowo, na potrzeby AWB wnioskodawca oszacował również koszty dla NAT.

Przyjęto, że koszty monitorowania terapii OKR będą na tym samym poziomie, co koszty monitorowania terapii FNG i NAT. Zostały one oszacowane na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ (Nr 98/2017/DGL⁴).

Założono, że koszty premedykacji uwzględnione zostaną w ramach hospitalizacji. Zgodnie z analizą ekonomiczną wnioskodawcy, koszt podania leków określono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ (Nr 125/2017/DGL). Założono, że podawanie OKR odbywać się będzie w ramach hospitalizacji jednodniowej. Pierwsze podanie FNG miałyby się odbyć w ramach hospitalizacji jednodniowej, a każde kolejne w ramach wizyty ambulatoryjnej. Natomiast, każdorazowe podanie NAT związane byłoby z hospitalizacją jednodniową.

Koszty związane ze stanem zdrowia i leczeniem rzutów terapii szacowano na podstawie publikacji i danych GUS (szczegóły opisano w rozdziale 5.1.2. niniejszej AWA). Wnioskodawca założył, że „wartości charakteryzujące terapię NAT odpowiadają wartościom dla OKR (...)”.

⁴ W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, jako źródło oszacowań kosztów monitorowania terapii podano Zarządzenie Prezesa NFZ 125/2017/DGL, przy czym cena w obu źródłach nie różni się.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli podano liczby pacjentów w wariancie podstawowym, a w nawiasie w wariantach skrajnych (dla których wyniki przedstawiono w tab. 32 w niniejszej AWA).

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku *	270 []	569 []
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[]	[]

* oszacowana przez wnioskodawcę liczba pacjentów kwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia od 1 stycznia 2019 r. w ramach programu lekowego B.46.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS) [mln PLN]		Perspektywa wspólna (bez RSS / z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty OKR	[]	[]	[]	[]
Koszty NAT i FNG	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe ^A	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]
Scenariusz nowy				
Koszty OKR	[]	[]	[]	[]
Koszty NAT i FNG	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe ^A	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne				
Koszty OKR	[]	[]	[]	[]
Koszty NAT i FNG	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe ^A	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]

^A koszty monitorowania, podania leków, koszty stanów zdrowia i leczenia rzutów.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z []

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. 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	Prognozując liczebność populacji wnioskodawca wykorzystywał różne źródła danych historycznych (dane NFZ czy opinie ekspertów) oraz ekstrapolował dane, co wpływa na niepewność tych oszacowań. Porównanie danych wnioskodawcy z otrzymanymi przez Agencję danymi z NFZ i od ekspertów klinicznych nie pozwala na jednoznaczną ocenę poprawności przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań (patrz rozdz. 6.3.1 AWA).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że założenie to jest zgodne z zapisami ustawy o refundacji.
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?	?	Na dzień złożenia wniosku założenia zostały przyjęte poprawnie, natomiast określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez OKR nie jest możliwe. Na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję można wnioskować, że w przypadku objęcia refundacją OKR będzie stosowany u 15 do 30% pacjentów (przy czym wskazana liczba pacjentów populacji docelowej była wyższa niż oszacowana przez wnioskodawcę).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W przedstawionych przez wnioskodawcę analizach (ekonomicznej i klinicznej) komparatorem był FNG, natomiast dla AWB uwzględniono również NAT.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych otrzymanych od NFZ nie można jednoznacznie stwierdzić jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku. Tym bardziej, że aktualnie toczą się postępowania ws. refundacji innych leków w tożsamym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana we wniosku roczna wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją OKR pokrywa zapotrzebowanie wskazane w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy, natomiast w przypadku przekroczenia liczby pacjentów z wariantu podstawowego - już nie.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach nowo utworzonej odrębnej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych i wrażliwości.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej i klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet zostały przeprowadzone w obecnej sytuacji rynkowej (marzec 2018). Każda zmiana otoczenia mogąca wpłynąć na rynek leków na MS – w szczególności obejmowanie refundacją kolejnych leków, czy też rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla leków już finansowanych ze środków publicznych – może wpłynąć na przeprowadzone prognozy.

- Analizę w wariacie podstawowym przeprowadzono przy założeniu, że ceny urzędowe preparatów stosowanych w programach lekowych pozostaną na poziomie aktualnym w kwietniu 2018 roku. W rzeczywistości realne ceny leków mogą się zmieniać w czasie. Analiza została oparta o najbardziej aktualne dostępne w domenie publicznej dane, wartość RSS oszacowano na podstawie aktualnych danych DGL NFZ.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. W ramach analizy ekonomicznej testowano konserwatywny wariant z uwzględnieniem kosztów zdarzeń niepożądanych dla OKR. Wpływ kosztów leczenia działań niepożądanych na całkowite wyniki jest minimalny, dlatego w analizie wpływu na budżet element ten został pominięty.”
- „Analiza przeprowadzona została w głównej mierze w oparciu o dane o zużyciu i wartości refundacji preparatów immunomodulujących stosowanych w terapii stwardnienia rozsianego w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych i programów lekowych w latach 2009–2017. Oznacza to, że w ocenie zużycia nie uwzględniono ewentualnych pacjentów, którzy obecnie leczeni są poza systemem refundacji. Może prowadzić to do pewnego niedoszacowania wyników inkrementalnych, przy czym wydaje się, że liczebność populacji pacjentów z MS, którzy samodzielnie finansują terapię jest niewielka, a związane z tym uproszczenie ma marginalny wpływ na wyniki.
- Prognoza liczby pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem DMT przeprowadzona została przy założeniu, że dynamika liczby osób leczonych w programie B.29, w hipotetycznej sytuacji zachowania zakresu opcji terapeutycznych dostępnych w okresie 2013–2016 (tj., wyłącznie IFNB i GA), zachowa zgodność z trendem historycznym. Analizując tę teoretyczną sytuację wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie immunomodulujące w latach 2017–2020. Następnie na uzyskane wartości nałożono rozkład zużycia poszczególnych preparatów właściwy dla obecnej i prognozowanej sytuacji rynkowej (tj. z uwzględnieniem nie tylko IFNB i GA, ale również pegIFNB, FD i TER1 i w scenariuszu nowym – OKR). W rzeczywistości dynamika włączania pacjentów do leczenia immunomodulującego regulowana jest przez wiele czynników – w tym w sposób bezpośredni przez dostępność świadczeń wynikającą z wysokości kontraktów. W analizie założono, że dłuższy czas leczenia w programie lekowym B.29 związany z udostępnieniem pacjentom nowych opcji terapeutycznych nie przełoży się na zahamowanie dynamiki kwalifikacji pacjentów do leczenia. Możliwa jest jednak również sytuacja, w której dostęp do świadczeń w ramach tego rozszerzonego programu będzie ograniczony – i wówczas w pierwszej kolejności terapię będą otrzymywać najprawdopodobniej pacjenci kontynuujący uprzednio rozpoczęte leczenie, natomiast liczba osób nowo kwalifikowanych spadnie. Przyjęte założenie potencjalnie zawyża liczbę pacjentów leczonych w programie B.29, co przekłada się na ewentualne zawyżenie liczby pacjentów po niepowodzeniu terapii w tym programie, a zatem na przeszacowanie populacji docelowej.
- Analizę oparto na interpretacji liczby pacjentolat jako liczby pacjentów. Jest to istotne uproszczenie. W rzeczywistości liczba pacjentów leczonych średnio w dowolnym momencie w roku faktycznie odpowiada liczbie pacjentolat, jednak liczba indywidualnych pacjentów, u których w danym roku kalendarzowym zastosowana zostanie dana terapia jest wyższa niż liczba pacjentolat. W kontekście obliczeń przyjęte rozwiązanie wiąże się z aplikowaniem odsetka pacjentów przerywających leczenie do jednostki „pacjentoroku” oraz przypisywania tejże jednostce rocznych kosztów stanów zdrowia. Choć formalnie rozwiązanie to jest poważnym uproszczeniem, jego wpływ na wyniki finansowe wydaje się być niewielki. Oczwistą konsekwencją opisywanego ograniczenia jest natomiast niedoszacowanie liczby indywidualnych pacjentów faktycznie poddanych leczeniu – z uwzględnieniem osób leczonych tylko przez część roku.
- W analizie wykorzystano dane z badań ankietowych przeprowadzonych wśród ekspertów zajmujących się terapią MS w 2016 i 2017 roku. Badania te dotyczyły między innymi przewidywanego rozkładu populacji pacjentów w przypadku dostępności nowych preparatów w terapii MS i miało z konieczności charakter badania opinii.
- W obliczeniach w miejscach, w których posilkowano się wynikami badań ankietowych, wykorzystywano średnią arytmetyczną wartości przedstawianych przez ekspertów, podczas gdy faktycznie decyzje terapeutyczne dokonywane przez poszczególnych specjalistów mogą dotyczyć różnej liczby pacjentów.
- W scenariuszu istniejącym założono, że udziały poszczególnych terapii będą stałe i będą utrzymywać się na poziomie określonym w badaniach ankietowych przeprowadzonym wśród ekspertów. Niepewność rozkładu wybieranych opcji leczenia testowana była w analizie wrażliwości.
- W analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci, którzy przerywają terapię z zastosowaniem któregośkolwiek z preparatów dostępnych w programie B.29 automatycznie rozpoczynają leczenie z wykorzystaniem innego leku (z programu B.29 lub B.46). Podstawowym ograniczeniem związanym z tym rozwiązaniem jest przeszacowanie liczebności populacji leczonej w kolejnych liniach – w rzeczywistości u części

pacjentów, u których przerwano terapię jednym preparatem, wdrożenie kolejnej linii leczenia nie jest możliwe. Wśród powodów przerywania terapii w badaniach klinicznych wymienia się np. zgon, ciążę, wystąpienie działań niepożądanych (które nie musi wiązać się ze spełnieniem kryteriów nieskuteczności leku pozwalających na wdrożenie kolejnego leczenia) – we wskazanych sytuacjach nie ma możliwości włączenia pacjenta do programu B.46, zastosowane rozwiązanie prowadzi zatem do przeszacowania liczebności populacji docelowej.

- Powody przerywania terapii w badaniach klinicznych (w oparciu o które wyznaczono odsetek pacjentów przerywających leczenie w analizie klinicznej) nie muszą odpowiadać kryteriom wykluczenia z programów lekowych B.29 i B.46, dostępne dane kliniczne nie umożliwiają jednak oceny odsetka populacji spełniającej szczegółowe kryteria braku odpowiedzi na terapię zapisane w treści programów lekowych.
- W analizie nie uwzględniono rozróżnienia „częściowego braku odpowiedzi” i „braku odpowiedzi” zgodnie z definicją z programu lekowego B.29, które to rozróżnienie zgodnie z treścią programu warunkuje możliwość kontynuacji leczenia w ramach programu B.29 z wykorzystaniem kolejnego preparatu lub przejście do programu B.46. Wydaje się jednak, że w praktyce kryteria te są traktowane stosunkowo elastycznie. W odpowiedziach udzielanych przez ekspertów wskazujących jaką terapię stosują w sytuacji decyzji o zmianie leczenia wskazywane odsetki pacjentów kwalifikowanych do programu B.46 mieszczą się w zakresie [] i zależą od dostępności DMF i TERI. Tymczasem obiektywny odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do populacji HAD RRMS nie powinien istotnie różnić pomiędzy grupami leczonymi przez poszczególnych ekspertów i w szczególności – nie jest on zależny od zakresu opcji dostępnych po niepowodzeniu danego leczenia. Tym samym teoretyczne ograniczenie związane z pominięciem szczegółowych wyników klinicznych w kontekście decyzji o kwalifikacji do programu B.46 w rzeczywistości pozwala uwzględnić parametry rzeczywistej praktyki postępowania u pacjentów leczonych w warunkach polskich.
- W analizie przyjęto upraszczająco, że w ramach programu B.29 możliwa jest tylko jedna zmiana terapii, natomiast drugie niepowodzenie leczenia implikuje automatycznie kwalifikację do programu B.46. Rozwiązanie to wydaje się mieć ograniczony wpływ na wyniki, ponieważ liczebność po dwóch niepowodzeniach w programie B.29 jest stosunkowo niewielka (co roku kryteria te spełnia ok. 80–100 osób). Ponadto zgodnie z opiniami ekspertów obecnie u pacjentów po niepowodzeniu pierwszego leczenia, w większości przypadku stosuje się DMF, natomiast już po niepowodzeniu DMF większość pacjentów jest już kierowana do programu B.46. Choć w badaniu ankietowym wskazywano, że możliwe jest dokonywanie więcej niż 1 zmiany terapii w ramach programu B.29, to wydaje się, że w praktyce taka sytuacja dotyczy bardzo małej grupy pacjentów.
- Zakres interwencji uwzględnionych w metaanalizie w analizie klinicznej nie obejmował PegIFNB oraz NAT. Dla określenia odsetka pacjentów przerywających terapię z zastosowaniem tych preparatów konieczne było przyjęcie dodatkowych założeń. Niepewność dotycząca wskazanych parametrów oceniona została w ramach analizy wrażliwości.” (*W przedstawionej analizie klinicznej nie odnaleziono takich oszacowań – komentarz analityka Agencji*)
- „W analizie pominięto koszty związane ze stanami zdrowia lub leczeniem rzutów u pacjentów, którzy przerywają leczenie w programie B.46. Grupa ta jest obecnie leczona wyłącznie przy zastosowaniu terapii podtrzymujących, a więc nie generuje kosztów w ramach programu lekowego, wciąż jednak wymaga terapii objawowych. Pominięcie kosztów związanych z terapią tej grupy ma marginalne znaczenie dla analizy, ponieważ w sytuacji, gdy tempo przerywania terapii w programie lekowym B.46 jest niemal takie samo dla wszystkich rozważanych interwencji, element ten ma charakter kosztów nieróżniących.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Niepewne jest oszacowanie liczby pacjentów z populacji docelowej, które wykonano na podstawie kompilacji danych z różnych źródeł (dane NFZ, dane ankietowe, prognozy zużycia leków). W prognozie szacowania populacji wykorzystano regresję liniową, przy czym nie podano uzasadnienia dla wyboru tej linii oraz nie testowano wariantu alternatywnego tego parametru. Brak argumentacji dla wyboru linii trendu oraz łączenie różnych źródeł danych, które cechują się ograniczeniami może mieć wpływ na wiarygodność przedstawionych oszacowań.

Należy również zauważyć, że eksperci ankietowani przez Agencję wskazali większą liczbę osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją (200 – 300), co może sugerować, że populacja przedstawiona przez wnioskodawcę jest niedoszacowana. Ponadto, porównując liczbę dorosłych pacjentów rozpoczynających leczenie II linii w programie B.46 na podstawie danych NFZ otrzymanych przez Agencję i danych wnioskodawcy kierunek zmian nie jest zachowany. W danych NFZ liczba pacjentów maleje, natomiast, wartości przedstawione przez wnioskodawcę rosną i są wyższe.

W populacji docelowej pacjentów nie uwzględniano pacjentów kontynuujących leczenie NAT lub FNG którzy rozpoczęli leczenie w 2018 r. lub wcześniej. Jednocześnie włączenie ich do obliczeń oraz oszacowane dla nich koszty (również w przypadku ewentualnej zmiany terapii w ramach programu) nie powinny mieć większego wpływu na wnioskowanie z AWA.

W niniejszej analizie wartości udziałów NAT i FNG określono na podstawie opinii eksperckich. Natomiast w analizie dla produktu Lemtrada (ocenianego w Agencji w tożsamym wskazaniu) udziały tych leków w scenariuszu istniejącym określono [redacted] na podstawie danych NFZ za IV kwartał 2017 r. Wartości udziałów przedstawione w analizach leku Lemtrada (alemtuzumab) oraz oszacowane na podstawie otrzymanych przez Agencję danych NFZ (z 2017 r.) różnią się od tych przedstawionych przez wnioskodawcę – wskazują na znacznie szersze przejście rynku przez FNG w porównaniu z NAT.

Należy mieć również na uwadze, iż oprócz usunięcia z programu B.46. zapisu dotyczącego maksymalnego czasu terapii NAT, zmieniono m.in. kryteria wykluczenia oraz monitorowania leczenia (terapii NAT) związane z obecnością przeciwciał anti-JCV. Obecnie pacjenci ze stwierdzonymi przeciwciałami anti-JCV mogą zostać włączeni do programu, co prawdopodobnie będzie związane ze wzrostem liczby pacjentów, którzy mogą stosować to leczenie. Powyższe zmiany mogą mieć wpływ na kształtowanie się zarówno populacji (która w związku z powyższym, może być zaniżona), jak i udziałów w rynku.

Dodatkowo, udziały OKR wskazane przez wnioskodawcę są wyższe w porównaniu do tych, które przedstawili eksperci ankietowani przez Agencję.

Ponadto, ewentualne objęcie refundacją dwóch innych leków, nad którymi dotychczas toczy się postępowanie (w tożsamym lub szerszym wskazaniu) może spowodować zupełnie inny podział rynku pomiędzy dostępne technologie niż przedstawił to wnioskodawca.

Wnioskodawca w rozdziale 2.7. AWB wskazał, iż „Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe: (...) koszty zdarzeń niepożądanych”. Natomiast w rozdziale 6. AWB wskazał, że „Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.” Również w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca nie uwzględnił alternatywnych wartości dla powyższych kosztów, jak to zrobił w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca wskazał, że odsetki przerwania terapii lekami I linii przyjęte zostały na podstawie danych z analizy klinicznej (badania OPERA I, OPERA II, wyniki metaanalizy sieciowej). Jednak w analizie klinicznej nie wykonano metaanalizy sieciowej dla wyżej wymienionego punktu końcowego dla leków stosowanych w I linii. W związku z powyższym weryfikacja tych danych nie była możliwa.

W toku prowadzonej oceny, analitycy Agencji zweryfikowali ceny NAT i FNG według aktualnego komunikatu DGL na I-VI 2018 r. (dla wariantu z RSS). W porównaniu do ceny uzyskanej przez wnioskodawcę (DGL I-XII 2017) cena NAT nie zmieniła się istotnie (różnica < 0,5%), natomiast FNG jest niższa o ok. 5%. Uwzględnienie zmian cen (na podstawie zmian z obwieszczenia MZ w wariantcie bez RSS oraz na podstawie komunikatu DGL I-VI 2018 r. dla wariantu z RSS) nie powoduje istotnych zmian i nie wpływa na zmianę wnioskowania z analizy. Natomiast należy mieć na uwadze, iż dane te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ w związku z aktualnie obowiązującymi RSS dla FNG i NAT.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne

Parametry		Perspektywa NFZ [redacted] [mIn PLN]		Perspektywa wspólna [redacted] [mIn PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek kwalifikacji do programu B.46. na	Minimalna podana wartość	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

podstawie odpowiedzi ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę	Maksymalna podana wartość				
Rozpowszechnienie OKR	Minimalne oszacowanie na podstawie odpowiedzi ekspertów				
	Maksymalne oszacowanie na podstawie odpowiedzi ekspertów				
Przerywanie terapii – interwencje nieuwzględnione w analizie klinicznej	- Przerywanie terapii PegIFNB na poziomie przerywania terapii GA - Przerywanie terapii NAT na poziomie przerywania terapii FIN				
	Przerywanie terapii PegIFNB na poziomie przerywania terapii IFNB Przerywanie terapii NAT na poziomie przerywania terapii OKR				

Największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy miała zmiana udziałów OKR w populacji docelowej analizy, czyli testowane warianty skrajne. W wariantcie minimalnym [redacted] a w wariantcie maksymalnym [redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w każdej z rozpatrywanych perspektyw i bez względu na zastosowanie RSS. Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartego głównie na opiniach ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę w 2016 r. Należy zaznaczyć jednocześnie, że to alternatywne wartości dotyczące udziałów OKR w analizie wrażliwości wnioskodawcy miały największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

W związku z prowadzonym postępowaniem oceny leków Mavenclad (kladrybina) i Lemtrada (alemtuzumab) dokonano porównania kosztów pierwszego roku tych terapii z ocenianą technologią. Koszt kladrybiny wyniósł [redacted], alemtuzumabu – [redacted], okrelizumabu – [redacted]. Dla porównania powyższe koszty NAT i FNG wyniosły odpowiednio (w obliczeniach uwzględniono cenę z aktualnego komunikatu DGL I-VI 2018): 66 811,08 PLN i 76 590,03 PLN. W związku z powyższymi różnicami w cenie nowych leków a dostępnych na rynku technologii opcjonalnych wprowadzenie każdego nowego leku będzie wiązało się najprawdopodobniej z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika w początkowym okresie refundacji. Należy jednak mieć na uwadze, że powyższe koszty dotyczą jedynie pierwszego roku leczenia, a w latach kolejnych w związku z dawkowaniem czy zaproponowanym RSS będą mogły kształtować się inaczej.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było „wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych okrelizumabu (Ocrevus) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których pomimo co najmniej rocznego cyklu leczenia interferonem beta, pegylowanym interferonem beta 1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem choroba pozostaje aktywna (...)”.

W analizie zaproponowano rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania w jednej grupie limitowej (1057.0 Cetuximab z części B wykazu leków refundowanych), w której oszczędności miałyby wynikać z wprowadzenia na rynek odpowiedników leku oryginalnego Erbitux (cetuksymab), któremu wygasa prawo ochrony patentowej.

Na podstawie danych sprzedażowych NFZ zaczerpniętych z serwisu IkarPro przeprowadzono prognozę sprzedaży powyższych produktów leczniczych na okres styczeń 2019 – grudzień 2020 (wybierając model regresji). Do obliczeń wykorzystano ceny leków przyjęte na podstawie obwieszczenia MZ (z 26.02.2018 r.) i przyjęto, że wprowadzenie odpowiedników spowoduje spadek limitu finansowania wszystkich leków w grupie limitowej o 25%.

Zastosowanie zaproponowanego rozwiązania miałyby pozwolić na wygenerowanie od 2,28 do 2,48 mln PLN w I i II roku przyjętego horyzontu czasowego, co pozwoli na kompensację wydatków związanych z refundacją OKR.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program stanowi rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. W związku z tym zapisy ocenianego programu są w większości zgodne z tym aktualnie obowiązującym.

Należy zaznaczyć, że zaproponowane zapisy programu pozwalają na zastosowanie OKR jedynie u pacjentów rozpoczynających leczenie po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu.

Zarówno analitycy Agencji, jak i NFZ (uwagi NFZ do zaproponowanego programu lekowego otrzymano w toku niniejszego postępowania pismem o znaku DGL.4450.157.2018 2018.38633.AUO z dnia 11 lipca 2018 r.) zwrócili uwagę na zawarcie zapisu mówiącego, że do programu kwalifikowani są również pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie OKR przed datą, natomiast nie określono jaką (zapis w zaproponowanym programie: „dd/mm/rrrr”). Ponadto, NFZ wskazał, iż wśród kryteriów zakończenia udziału w programie powinna znajdować się progresja choroby objawiająca się pogorszeniem stanu neurologicznego, ale nie związana z wystąpieniem rzutu czy pojawieniem się nowych zmian w MRI (co może sugerować progresję do postępującej postaci MS). Dodatkowo wskazano, że w punktach dotyczących badań przy kwalifikacji i monitorowaniu należałoby sprecyzować minimalny zakres badań oceniających funkcje nerek i wątroby.

Zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego PL B.46, jak i w treści wnioskowanego projektu PL znajdują się zapisy wymagające potwierdzenia diagnozy RRMS za pomocą badań obrazowych. Jednocześnie w australijskiej rekomendacji refundacyjnej dla substancji alemtuzumab PBAC 2014 zawarto zapis, iż w przypadku braku możliwości wykonania badania obrazowego ze względu na możliwość wystąpienia obrażeń fizycznych (nie psychicznych), w ramach kwalifikacji do leczenia należy przedstawić oświadczenie stwierdzające wystąpienie takiej sytuacji, podpisane przez radiologa. Zdaniem analityków Agencji należy rozważyć umieszczenie w PL zapisów umożliwiających leczenie pacjentów, u których nie ma możliwości wykonania badań obrazowych.

Tabela 33. Uwagi ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, do projektu programu lekowego

prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Przewodniczący Sekcji Stwardnienia Rozsianego PTN	Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Zastępca Kierownika Kliniki Neurologii i Oddziału Udarowego	Magdalena Fac-Skhirtladze Sekretarz Generalna Rady Głównej PTSR	dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal Konsultant wojewódzka w dziedzinie neurologii
Kryteria kwalifikacji			
„Kryteria kwalifikacji są właściwe”	„1. Należałoby złagodzić kryteria nieskuteczności leczenia I-liniowego zgodnie z wytycznymi ekspertów-neurologów, tzn. wystąpienie 1 umiarkowanego lub ciężkiego rzutu i jednocześnie stwierdzenie zmian w badaniu MRI (minimum 1 zmiany gadolino (+) lub minimum 2 zmian hiperintensywnych w obrazie T2)”	<p>„Uwaga dotyczy całego programu lekowego (również pozostałych leków); konieczne jest naszym zdaniem uwzględnienie również w ramach leczenia w tym programie sytuacji, kiedy pacjent kontynuuje leczenie ww. lekami w ramach terapii stosowanej w innym sposobie finansowania (po badaniu klinicznym oraz przede wszystkim po powrocie z zagranicy z leczenia). Chodzi o zapis analogiczny do zapisu w I linii:</p> <p>(...) Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii są kwalifikowani również pacjenci uprzednio leczeni ocrelizumabem, fingolimodem, natalizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji wskazane w programie oraz jednocześnie nie spełnili kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu wskazanych w punktach (...).</p> <p>Obecnie w ramach programu lekowego leczenia sm po niepowodzeniu leczenia lekami I rzutu (tzw. II linia) brakuje uwzględnienia sytuacji pacjentów wymagających leczenia, którzy kontynuują terapię. Znane nam są przypadki osób powracających z zagranicy albo po badaniach klinicznych, którzy bez tego zapisu są arbitralnie pozbawieni możliwości kontynuowania skutecznej dla nich terapii.</p> <p>Zapis ten jest naszym zdaniem konieczny i możliwy do wprowadzenia administracyjnie (mimo braku wniosku ze strony podmiotów odpowiedzialnych składających aplikację o refundację). Wymaga tego zabezpieczenie sytuacji zdrowotnej tych osób (wracających z zagranicy, po badaniu klinicznym). Zakładamy, że problem ten dotyczy relatywnie niewielkiej grupy osób (kilkanaście w roku).</p> <p>Nadmienię tylko, iż zwracaliśmy się już z tym wnioskiem do Ministerstwa Zdrowia. Pozytywne zaopiniowanie tej zmiany przez AOTMiT mogłoby rozwiązać trudną sytuację tych pacjentów. Szczególnie w kontekście zapisu istniejącego w I linii leczenia, wydaje się on możliwy do wprowadzenia i wysoce uzasadniony.</p> <p>Należy rozważyć zapis o czasie, w którym pacjent winien rozpocząć leczenie w ramach programów lekowych. Niedopuszczalna jest sytuacja, kiedy pacjenci zmuszeni są oczekiwać w kolejce na włączenie do leczenia, co może skutkować suboptymalną odpowiedzią na leczenie, bądź przy bardzo aktywnej postaci choroby – znaczącym pogorszeniem sprawności, aktywnością rzutową, w najgorszym wypadku – niemożnością włączenia leczenia poprzez opóźnienie i niemożność spełnienia kryteriów kwalifikacji – ze względu na postęp choroby.”</p>	„Zbyt restrykcyjny wymóg spełnienia jednocześnie kryteriów klinicznych i radiologicznych”
Badania przy kwalifikacji do leczenia			
„Badania przy kwalifikacji do leczenia są właściwe”	„Brak uwag”	„Brak uwag”	„Bez uwag”

prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Przewodniczący Sekcji Stwardnienia Rozsianego PTN	Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Zastępca Kierownika Kliniki Neurologii i Oddziału Udarowego	Magdalena Fac-Skhirtladze Sekretarz Generalna Rady Głównej PTSR	dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal Konsultant wojewódzka w dziedzinie neurologii
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia			
„Monitorowanie skuteczności leczenia jest odpowiednie”	„Brak uwag”	„Brak uwag”	„Bez uwag”
Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowanego leku			
„Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku są wyszczególnione w programie i chpl leku”	„Brak uwag”	„Tak jak przy każdym leku stosowanym w ramach leczenia stwardnienia rozsianego, pacjent winien zostać poinformowany o potencjalnych zdarzeniach niepożądanych i konieczności ich zgłaszania, a także o możliwych alternatywach terapeutycznych tak, aby wybrać optymalny lek dla danego pacjenta (ze względu na jego uwarunkowania zdrowotne, ale i styl życia).”	„Uwzględnione w obecnym zapisie warunków realizacji programu”
Czas leczenia w programie			
„Należy wprowadzić zapis o możliwości zamiany leku Ocrevus na inny preparat z powodu objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego”	„Brak uwag”	„Brak uwag”	„Bez uwag”
Kryteria wyłączenia			
„Kryteria wyłączenia są właściwe”	„Brak uwag”	„Brak uwag”	„Bez uwag”
Inne uwagi			
-	-	„Podsumowując, rekomendują pozytywnie włączenie leku do stosowania u pacjentów we wskazanej grupie terapeutycznej, jako technologii komplementarnej wobec już stosowanych. Stosowana technologia ze względu na inny mechanizm terapeutyczny może stanowić nadzieję dla pacjentów, których odpowiedź na dotychczasowe leczenie jest suboptymalna a bo dla tych, dla których oceniana technologia lepiej odpowiada ich specyfice i potrzebom, ocenionym przez lekarza ordynującego terapię w ramach II linii leczenia SM (specjaliści z wysoko referencyjnych ośrodków z doświadczeniem leczenia SM w II linii). W dłuższej perspektywie, wprowadzenie skutecznej technologii medycznej w SM (szczególnie dla postaci choroby o dużej aktywności) może przynieść duże korzyści w zakresie kosztów pośrednich, kosztów produktywności, w postaci pozostania osób na rynku pracy i sprawnych (nie generujących kosztów dla swojej rodziny i systemu opieki społecznej). Zważywszy,	„Brak”

prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Przewodniczący Sekcji Stwardnienia Rozsianego PTN	Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Zastępca Kierownika Kliniki Neurologii i Oddziału Udarowego	Magdalena Fac-Skhirtladze Sekretarz Generalna Rady Głównej PTSR	dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal Konsultant wojewódzka w dziedzinie neurologii
		iż SM diagnozowany jest zazwyczaj u młodych dorosłych, korzyści systemowe mogą być wysokie.”	

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii I linii 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 – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.09.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Ocrevus, ocrelizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 2 negatywne z możliwością przedstawienia korzystniejszych warunków ekonomicznych w celu ponownej oceny leku. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazanie w badaniach wyższości technologii (superiority) nad interferonem beta-1a oraz wykazaniem non-inferiority w stosunku do FNG. Część pozytywnych rekomendacji jest uzależniona od spełnienia określonych warunków, m.in. obniżenia kosztów OKR. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018 (Wielka Brytania)	Dorośli pacjenci z RRMS, u których aktywność choroby została potwierdzona przez objawy kliniczne lub badania obrazowe	Okrelizumab jest rekomendowany jako opcja leczenia RRMS pod warunkiem , że: - nie ma możliwości zastosowania alemtuzumabu (przeciwwskazania lub brak możliwości zastosowania z innych względów), - okrelizumab będzie dostarczany zgodnie z określonymi warunkami refundacji. Wykazano wyższą skuteczność OKR w porównaniu do interferonu beta-1a (wskazuje się na brak porównań bezpośrednich z innymi terapiami). Porównania pośrednie sugerują, że OKR redukuje liczbę nawrotów choroby w porównaniu do interferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, fingolimodu i teryflunomidu i jest tak samo efektywny jak alemtuzumab i natalizumab. Nie jest pewne czy OKR spowalnia progresję choroby u chorych z wysoką aktywnością choroby i szybko postępującą ciężką postacią choroby. W związku z tym, że OKR jest droższy od alemtuzumabu, decyzja o objęciu OKR refundacją jest warunkowana.
PTAC 2018 (Nowa Zelandia)	Dorośli pacjenci z RRMS	Rekomenduje się objęcie refundacją produktu leczniczego okrelizumab u pacjentów z RRMS pod warunkiem osiągnięcia podobnych parametrów kosztowych, jakimi charakteryzują się aktualnie refundowane terapie.
SMC 2018 (Szkocja)	Dorośli z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS) z aktywną chorobą potwierdzoną objawami klinicznymi oraz badaniami obrazowymi	czerwiec 2018 Okrelizumab nie jest rekomendowany do stosowania wśród pacjentów z rzutową postacią MS. Pomimo, że wskazano, iż w dwóch badaniach III fazy OKR wykazał wyższość nad innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, to uznano, że przedstawione dowody analiz ekonomicznych nie były wystarczające. listopad 2018 Planowana jest ponowna ocena leku w tym samym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
GBA 2018 (Niemcy)	Dorośli z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS) z aktywną chorobą potwierdzoną objawami klinicznymi oraz badaniami obrazowymi	GBA objął refundacją produkt Ocrevus do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego z aktywną chorobą. Decyzję podjęto na podstawie opracowania IQWiG, w której wskazano, iż u w grupie dorosłych pacjentów z wysoce aktywną postacią rzutową MS, u których leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby nie powiodło się nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania okrelizumabu. Natomiast, w grupach pacjentów z rzutową postacią MS, którzy nie byli uprzednio leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby lub pacjentów, u których choroba nie jest wysoce aktywna (i byli leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby) w wieku poniżej 40 r.ż. wykazano znaczną dodatkową korzyść związaną ze stosowaniem OKR, a w wieku ≥ 40 r.ż. – niewielką dodatkową korzyść.
CADTH 2017 (Kanada)	Dorośli pacjenci z RRMS - z aktywną chorobą potwierdzoną objawami klinicznymi oraz badaniami obrazowymi	CADTH rekomenduje objęcie refundacją produktu Ocrevus pod warunkiem prowadzenia terapii przez specjalistów z doświadczeniem w diagnozie i leczeniu stwardnienia rozsianego oraz pod warunkiem obniżenia ceny leku o przynajmniej 50%. Za pozytywną rekomendacją przemawiają wyniki dwóch badań (OPERA-I i OPERA-II), które wskazały, na wyższą skuteczność OKR w porównaniu do interferonu beta-1a. Analiza przedstawionych kosztów wskazała, że OKR nie jest efektywny kosztowo.
NCPE 2017 (Irlandia)	Dorośli pacjenci z RRMS, u których aktywność choroby została potwierdzona przez objawy kliniczne lub badania obrazowe	NCPE nie rekomenduje objęcia produktu leczniczego Ocrevus refundacją, chyba że zostanie przedstawiona korzystniejsza efektywność kosztowa tego leku względem dostępnych aktualnie metod leczenia.
PBAC 2017 (Australia)	Dorośli pacjenci z RRMS	Rekomenduje się objęcie refundacją okrelizumabu w leczeniu RRMS. Pozytywną opinię oparto o analizę minimalizacji kosztów (porównanie z fingolimodem). Zaznaczono, że okrelizumab powinien być dostępny wyłącznie w ramach leczenia szpitalnego. Dowody naukowe wykazały, że OKR jest skuteczniejszy w porównaniu do interferonu beta-1a. PBAC zaakceptował również interpretację wyników, w której OKR jest prawdopodobnie nie gorszy niż FNG i w związku z tym zalecono objęcie refundacją na podstawie analizy minimalizacji kosztów z FNG. Podkreślono jednak, że nie wskazano odpowiednich dowodów, aby stwierdzić <i>non-inferiority</i> w przypadku porównania OKR z NAT lub ALEM.


10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

W poniższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB (+/-15%).

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ocrevus jest finansowany w ■ krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W krajach tych poziom refundacji ze środków publicznych wynosi ■ i w każdym z nich refundacja jest ■

 Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN 5902768001174 w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”. Wnioskodawca zaproponował finasowanie leku w ramach nowej grupy limitowej.

Produkt leczniczy Ocrevus w leczeniu pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii I linii nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys., zaś w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób na rok.

Według danych Wnioskodawcy, opartych na publikacji Kułakowska 2010 u co najmniej 13,2% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wystąpiły 2 lub więcej rzuty choroby. Warunki konieczne związane z występowaniem zmian w rezonansie są z dużym prawdopodobieństwem spełnione przez większość pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (zgodnie z kryteriami McDonalda).

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wybrał: w AKL i AE: FNG, natomiast w AWB: FNG i NAT. Są to technologie aktualnie refundowane w ramach PL B.46 u pacjentów z RRMS po niepowodzeniu leczenia I linii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa OKR w leczeniu dorosłych pacjentów po niepowodzeniu terapii I linii.

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC dla OKR vs. FNG. Dodatkowo przedstawiono również wyniki z badania OPERA I i II oraz ich metaanalizy, porównujących OKR vs. IFN β 1a sc. u pacjentów z rozpoznaniem RRMS.

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z uwzględnionym refundowanym komparatorem. Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie terapii Ocrevusem na podstawie wyników porównania pośredniego obarczone jest dużą niepewnością.

W ramach przeprowadzonego metodą MTC porównania pośredniego OKR vs. FNG wykazano IS różnicę w 2 z 4 PK dotyczącą skuteczności: CDP 12 i CDP 24.

W badaniach pierwotnych OPERA I i II oraz ich metaanalizie (w tym dla wydzielonych subpopulacji) wykazano IS przewagę OKR nad IFN β 1a-sc dla ARR. Dla CDP12, CDP24 i CDI12 wykazano IS przewagę OKR nad IFN β 1a-sc w badaniu pierwotnym OPERA I oraz metaanalizie badań OPERA I i II [redacted] natomiast w badaniu pierwotnym OPERA II nie uzyskano IS różnicy dla oceny CDP12, CDP24 oraz CDI12 (parametr OR).

W ramach metaanalizy badań OPERA I i II wydzielono m.in. subpopulacje: pacjentów z bardzo aktywną chorobą pomimo leczenia oraz pacjentów z aktywną chorobą pomimo leczenia, które są bardziej zbliżone do populacji wnioskowanej przedmiotowego wniosku refundacyjnego niż populacja ogólna badań. [redacted]

Należy pamiętać, że IFN β 1a nie jest właściwym komparatorem dla OKR (jest refundowany jako lek I linii).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniach OPERA I i II wystąpiły łącznie 3 zgony, 1 wśród pacjentów leczonych OKR (samobójstwo, badanie OPERA II) i 2 wśród pacjentów leczonych IFN β 1a sc (samobójstwo w badaniu OPERA I i zgon z powodu mechanicznej niedrożności jelit w badaniu OPERA II).

W ramach przeprowadzonego metodą MTC porównania pośredniego OKR vs. FNG nie przeprowadzono oceny parametrów dotyczących bezpieczeństwa.

Dodatkowo przeprowadzono zestawienie wyników z badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy z ramion aktywnie leczonych OKR i FNG:

- AE ogółem występowały u: 80-86% pacjentów leczonych OKR i 80-98% pacjentów leczonych FNG;
- SAE ogółem występowały u: 7% pacjentów leczonych OKR i 7-15% pacjentów leczonych FNG;
- Zgony wystąpiły u: <1% pacjentów leczonych OKR i 0% pacjentów leczonych FNG;
- Nowotwory wystąpiły u <1% pacjentów leczonych OKR i od 1% do 6,5% pacjentów leczonych FNG.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności z ChPL Ocrevus dotyczą występowania reakcji związanych z wlewem, reakcji nadwrażliwości, zakażeń (w tym PML i HPV-B) i nowotworów złośliwych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii OKR w leczeniu pacjentów RRMS, u których choroba pozostaje aktywna pomimo leczenia interferonem beta (INFB), pegylowanym interferonem beta 1a, octanem glatirameru, teryflunomidem lub fumaranem dimetylu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wspólnej (NFZ i pacjent) oraz społecznej, w dożywotnim (63 lata) horyzoncie czasowym.

Najważniejszymi ograniczeniami przedstawionych wyników było wykorzystanie danych dla szerszej populacji niż oceniana (np. dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa), krótkoterminowych (np. zakładających utrzymywanie się efektów w czasie) oraz zagranicznych, które mogą nie odzwierciedlać warunków polskich (np. dane dotyczące użyteczności, częstości rzutów). Ponadto wątpliwości wzbudza uwzględnienie w modelu możliwości poprawy niepełnosprawności u pacjentów nieleczonych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie lekami pierwszego rzutu. Analizę przeprowadzono

z perspektywy NFZ, wspólnej (NFZ + pacjent) i społecznej. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

Analiza wariantu minimalnego i maksymalnego (przyjęcie odpowiednio minimalnych i maksymalnych wartości dla udziałów OKR) wykazała, że wydatki w porównaniu do wyników analizy podstawowej mogą się

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków oraz leków, które mogą wejść do refundacji w najbliższym czasie, co ma największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zdaniem analityków Agencji należy zwrócić uwagę na:

- zapis mówiący, że do programu kwalifikowani są również pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie OKR przed datą – nie określono jaką datą (zapis w zaproponowanym programie: „dd/mm/rrrr”);
- rozważenie dodania zapisów umożliwiających leczenie pacjentów, u których nie ma możliwości wykonania badań obrazowych (MRI).

W opiniach otrzymanych przez Agencję eksperci kliniczni wskazali na:

- uwzględnienie łagodniejszych kryteriów niepowodzenia leczenia I linii: „wystąpienie 1 umiarkowanego lub ciężkiego rzutu i jednoczesne stwierdzenie zmian w badaniu MRI (minimum 1 zmiana gadolino (+) lub minimum 2 zmiany hiperintensywne w obrazie T2)”;
- umożliwienie leczenia w ramach PL dla pacjentów leczonych wcześniej w ramach innego sposobu finansowania (np.: zagranicą, w ramach badań klinicznych);
- „zbyt restrykcyjny wymóg spełnienia jednocześnie kryteriów klinicznych i radiologicznych”;
- możliwość zmiany leczenia z okrelizumabu na inny preparat z powodu objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego;
- możliwość wprowadzenia zapisu o czasie, w którym pacjent powinien rozpocząć leczenie w ramach PL.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na wykazanie w badaniach wyższości technologii (superiority) nad interferonem beta-1a oraz wykazaniem non-inferiority w stosunku do FNG. Część pozytywnych rekomendacji jest uzależniona od spełnienia określonych warunków, m.in. obniżenia kosztów OKR. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, szczególnie tych, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).	NIE	Model wnioskodawcy nie zawiera oszacowania ceny maksymalnej produktu Ocrevus, wynikającej z wspomnianych zapisów Rozporządzenia, tym samym nie ma możliwości jej weryfikacji.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: Brak uwag.

Analiza problemu decyzyjnego: Brak uwag.

Analiza kliniczna:

- Populacja w badaniach klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy do wykonania porównania pośredniego metodą MTC była znacząco szersza niż wnioskowana. Obejmowała wszystkich pacjentów z potwierdzoną diagnozą RRMS bez względu na wcześniejsze leczenie.

Analiza ekonomiczna:

- W analizie nie podano w jaki sposób odnaleziono publikację Kingwell 2012, z której dane testowano w analizie wrażliwości.

Analiza wpływu na budżet: Brak uwag.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Calabresi 2014	Calabresi P, Zhang-Auberson L, Burtin P, Francis G. Oral Fingolimod (FTY720) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): 2-Year Efficacy Results of the Phase III FREEDOMS I Trial - abstract T-70. 135th Annual Meeting: American Neurological Association 2010; 2010
Cohen 2010	Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO. (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. The New England Journal of Medicine 362(5):402–415.
Comi 2017	Comi G, Patti F, Rocca MA, Mattioli FC, Amato MP. (2017) Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). Journal of Neurology 264:2436–2449.
Hauser 2017	Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, i in. (2017) Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N. Engl. J. Med. 376(3):221–234.
Hauser 2017	Hauser. (2017) Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal 23:85–426
Kappos 2010	Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R. (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. The New England Journal of Medicine 362(5):387–401.
Moss 2018	Brandon Moss, Erica Utigard, Laura Baldassari. (2018) Real-World Experience with Ocrelizumab. Mellen Center, Cleveland Clinic.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAN 2018	Rae-Grant A. et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2018, 90.17: 777-788.
ABN 2015	Scolding N. et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. Practical neurology, 2015, 15.4: 273-279.
CADTH 2017	CADTH Common Drug Review, CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final). Drug reimbursement recommendation ocrelizumab (Ocrevus). 2017, https://www.cadth.ca/ocrelizumab [data dostępu: 03.10.2018]
ECTRIMS EAN 2018	Montalban X. et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 2018, 24.2: 96-120.
IQWIG 2018	Ocrelizumab (multiple Sklerose) – Addendum zum Auftrag A18-06, version 1.0, 11.07.2018 https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-06-ocrelizumab-multiple-sclerosis-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.8837.html [data dostępu: 03.10.2018]
GBA 2018	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab, BA AT 05.09.2018 https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/343/#tab/beschluesse [data dostępu: 03.10.2018]
MSC 2017	Costello K. et al. The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence. A consensus paper by the multiple sclerosis coalition, 2017.
NCPE 2017	Cost-effectiveness of ocrelizumab (Ocrevus) for the treatment of adult patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), National Centre for Pharmacoeconomics, August 2018, http://www.ncpe.ie/drugs/ocrelizumab-ocrevus-for-rms/ [data dostępu: 03.10.2018]
NICE 2011	National Institute for Health and Care Excellence: Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology appraisal guidance. Published: 23 March 2011
NICE 2018	Ocrelizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis, Technology appraisal guidance, 25.07.2018, TA533
PBAC 2017	Ocrelizumab, Solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 10 mL, Ocrevus, Roche Products Pty Limited, Public Summary Document – July 2017 PBAC Meeting.

PTAC 2018	Record of the Pharmacology and Therapeutic Advisory Committee (PTAC), 8-9.02.2018 https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2018-02.pdf [data dostępu: 03.10.2018]
PTN 2016	Losy J. et al. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Polski Przegląd Neurologiczny, 2016, 12.2: 80-95.
SMC 2018	Ocrelizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Ocrevus), SMC No 1344/18, 08.06.2018, https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ocrelizumab-ocrevus-fullsubmission-smc134418/ , https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ocrelizumab-ocrevus-resubmission-smc2121/ [data dostępu: 03.10.2018]

Pozostałe publikacje

AWA OT.4331.22.2018	Analiza Weryfikacyjna Agencji "Wniosek o objęcie refundacją leku Lemtrada (alemtuzumab) w programie lekowym: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”
AWA OT.4331.17.2018	Analiza Weryfikacyjna Agencji "Wniosek o objęcie refundacją leku Mavenclad (kładrybina) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”
ChPL Ocrevus	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ocrevus (okrelizumab)
ChPL Gilenya	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya (fingolimod)
ChPL Tysabri	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri (natalizumab)
Dane GUS ceny towarów i usług	Główny Urząd Statystyczny: Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017
Dane GUS wynagrodzenie	Główny Urząd Statystyczny: Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2016 r.
Fisk 2005	Fisk J.D., et al.: A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76(1): 58-63
Fogarty 2013	Fogarty E., et al.: Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D. Mult Scler J 2013; 19(9): 1190-1196
Kingwell 2012	Kingwell E., et al.: Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 61-66
Kobelt 2000	Kobelt G. et al.: Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. Int J Technol Assess Health Care 2000; 16(3): 768–780
Komunikat DGL I-XII 2017	Komunikat DGL z dn. 23.03.2018 r. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - grudzień 2017) http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7201.html [data dostępu: 03.10.2018]
Komunikat DGL I-V 2018	Komunikat DGL z dn. 23.08.2018 r. Wartość refundacji leków według kodów EAN od stycznia do maja 2018 – programy lekowe i chemioterapia. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7201.html [data dostępu: 03.10.2018]
Komunikat DGL I-VI 2018	Komunikat DGL z dn. 28.09.2018 r. Wartość refundacji leków według kodów EAN od stycznia do czerwca 2018 – programy lekowe i chemioterapia http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7201.html [data dostępu: 03.10.2018]
Komunikat DGL / Zarządzenie Prezesa NFZ	Zarządzenie nr 125/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
Obwieszczenie MZ z 26.02.2018 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2018
Obwieszczenie MZ z 29.08.2018 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.
Palace 2014	Palace J., et al.: UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. BMJ Open. 2014; 4(1): e004073
Parkin 2000	Parkin D., et al.: Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 2000; 68(2): 144–149
Patzold 1982	Patzold U., Pocklington P.R.: Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. Acta Neurol. Scand. 1982; 65(4): 248–266

Orme 2007	Orme M, et al.: The Effect of Disease, Functional Status and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. <i>Value in Health</i> . 2007; 10(1): 54–60
PBAC 2014	Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-07/positive-recommendations.docx [data dostępu: 03.10.2018].
Pokorski 1997	Pokorski R.J.: Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. <i>J Insur Med</i> . 1997; 29(2): 101–106
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0; Warszawa 2016
Zarządzenie Prezesa NFZ 98/2017/DGL	Zarządzenie nr 98/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
Selmaj 2017	Selmaj K., et al.: The European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2017; 23 (2_suppl): 130–142
Szurlo 2014	Szurlo D., et al.: Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research</i> . 2014; 14(3): 451–458
Tyas 2007	Tyas D., et al.: The distribution of the cost of multiple sclerosis in the UK: how do costs vary by illness severity? <i>Value Health</i> 2007; 10(5): 386–389.
Zarządzenie Prezesa NFZ 125/2017/DGL	Zarządzenie nr 125/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ocrevus (okrelizumab) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, [redacted]
Kraków, kwiecień 2018, wersja 1.00;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Ocrevus (okrelizumab) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, [redacted],
Kraków, sierpień 2018, wersja 2.00;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Ocrevus (okrelizumab) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, [redacted]
[redacted] Kraków, sierpień 2018, wersja 2.00;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ocrevus (okrelizumab) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, [redacted],
[redacted], Kraków, sierpień 2018, wersja 2.00;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Ocrevus (okrelizumab) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, [redacted]
Kraków, kwiecień 2018, wersja 1.00;