



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Ocrevus (okrelizumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia
rozсіяnego (ICD-10: G.35)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.36.2018

Data ukończenia: 21 grudnia 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. 4 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 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.) zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U.2018 r., poz. 1000 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

9HPT	Test 9 kołków i 9 otworów (ang. 9-Hole Peg Test)
AAN	American Academy of Neurology
ABN	Association of British Neurologists
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	Najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (ang. Best Supportive Care)
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)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DMT	Terapia modyfikująca przebieg SM (ang. disease-modifying therapy)
ECTRIM/EAN	European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis/European Academy of Neurology
EDSS	rozszerzona skala niewydolności ruchowej (ang. Expanded Disability Status Scale)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FSS	Ocena systemów funkcjonalnych (ang. Functional Systems Score)
Gd+	Obecność zmian gadolino-zależnych w obrazie MRI
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDD	limitowa dawka dobową
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MFIS	Kwestionariusz Dotyczący Wpływu Przemęczenia (ang. Modified Fatigue Impact Scale)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NEP	Brak progresji niesprawności (ang. No Evidence of Progression)
NEPAD	Brak progresji niesprawności lub aktywności choroby (ang. No Evidence of Progression or Active Disease)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
ORK	okrelizumab
OR	iloraz szans (odds ratio)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency

PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PPMS	postać pierwotnie postępująca (ang. primary progressive multiple sclerosis)
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
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)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RRMS	Postać rzutowo-remisyjna (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
r.ż.	rok życia
SAE	Poważne zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SF-36	Kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. Short Form-36)
SM	Stwardnienie rozsiane (ang. sclerosis multiplex)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SPMS	Postać wtórnie postępująca (ang. secondary progressive multiple sclerosis)
T25FW	Test szybkości marszu na dystansie 25 stóp (ang. Timed 25-Foot Walk)
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
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. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
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	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
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	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
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	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
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	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37
4.3.	Komentarz Agencji	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
5.4.	Komentarz Agencji	49
6.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	53
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	55
6.4.	Komentarz Agencji	55
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	56
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	57
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	58
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	59
11.	Kluczowe informacje i wnioski	60
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	63
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	64
14.	Źródła.....	65
15.	Załączniki.....	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.08.2018
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1625.2018.8.PD

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 5902768001174
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G.35)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

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 21.08.2018, znak PLR.4600.1625.2018.8.PD (data wpływu do AOTMiT 21.08.2018), 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. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 5902768001174, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ocrevus stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, ██████████, Kraków – maj 2018, Wersja 1.0;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Ocrevus stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, ██████████, Kraków – maj 2018, Wersja 1.0;
- Analiza ekonomiczna dla leku Ocrevus stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, ██████████, Kraków – maj 2018, Wersja 1.0;
- Analiza wpływu na budżet dla leku Ocrevus stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą stwardnienia rozsianego, ██████████, Kraków - maj 2018, Wersja 1.0;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Ocrevus stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego ██████████ Kraków – maj 2018, Wersja 1.0.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ocrevus, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 5902768001174
Kod ATC	L04 AA 36
Substancja czynna	Okrelizumab
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G.35)”
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. Pomiędzy 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> <ul style="list-style-type: none"> • 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><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. Pomiedzy dawkami produktu leczniczego Ocrevus należy zachować odstęp 6 miesięcy (minimum 5 miesięcy).</p> <p><u>Szczególne populacje pacjentów</u></p> <p><i>Dorośli w wieku powyżej 55 lat i pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Na podstawie dostępnych ograniczonych danych nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 55 lat. Pacjenci włączeni do trwających badań klinicznych kontynuują przyjmowanie dawki 600 mg okrelizumabu co sześć miesięcy po ukończeniu 55 lat i później.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie przeprowadzono formalnych badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ocrevus u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do badań klinicznych. Brak doświadczenia u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Produkt leczniczy Ocrevus jest przeciwciałem monoklonalnym usuwanym na drodze katabolizmu (tj. rozpadu na peptydy i aminokwasy), dlatego zmiana dawkowania nie wydaje się konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie przeprowadzono formalnych badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ocrevus u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby byli włączeni do badań klinicznych. Brak doświadczenia u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Ocrevus jest przeciwciałem monoklonalnym usuwanym na drodze katabolizmu (a nie metabolizmu wątrobowego), dlatego zmiana dawkowania nie wydaje się konieczna w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ocrevus u dzieci i młodzieży wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.</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>

[Źródło: ChPL Ocrevus]

Oprócz wnioskowanego opakowania produktu leczniczego Ocrevus dopuszczone do obrotu jest również inne opakowanie tego produktu: 2 fiole, 10 ml, Rpz. Nr EU: EU/1/17/1231/002.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	08.01.2018 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego (ang. relapsing forms of multiple sclerosis, RMS), z aktywną chorobą, zdefiniowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych. Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego (ang. primary progressive multiple sclerosis, PPMS) ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.
Status leku sierocego	NIE
Symbol czarnego trójkąta	TAK
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).

[Źródło: ChPL Ocrevus]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy 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 pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek od 18 roku życia; 2. Rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2017); 3. EDSS od 3 do 6,5; 4. Czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego: <ul style="list-style-type: none"> - mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $\leq 5,0$ lub - mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $>5,0$; 5. Potwierdzona aktywność zapalna w MRI: <ul style="list-style-type: none"> - przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd lub - przynajmniej 1 nowe lub powiększające ognisko T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania MRI.; 6. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji; 7. 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: <ul style="list-style-type: none"> · Leczenie zostało włączone zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego i powyższe znajduje odzwierciedlenie w dokumentacji medycznej pacjenta · Nie podlegają kryteriom uniemożliwiającym włączenie do programu określonym w pkt 2.
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2. Trwające aktualnie, czynne zakażenie; 3. Ciężkie obniżenie odporności; 4. Rozpoznany, czynny nowotwór złośliwy; 5. Inne przeciwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Kryterium wyłączenia z leczenia okrelizumabem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nietolerancja okrelizumabem; 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 – p. 4.
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 jednego z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie nieskuteczności leczenia definiowana jako pogorszenie w skali EDSS o co najmniej 2 pkt w ciągu 12 miesięcy lub - EDSS powyżej 8.
Dawkowanie	Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania okrelizumabu należy prowadzić zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Przy rozpoczynaniu leczenia okrelizumabem należy wziąć pod uwagę farmakodynamikę innych wcześniej stosowanych leków modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego.
Badania przy kwalifikacji do leczenia okrelizumabem	<ol style="list-style-type: none"> 1. Badania biochemiczne w tym oceniające: <ol style="list-style-type: none"> a. Funkcje nerek, b. Funkcje wątroby; 2. Badanie ogólne moczu; 3. Morfologia krwi z rozmazem (dodatkowo stężenie immunoglobulin G i M w surowicy, jeśli zasadne); 4. Rezonans magnetyczny i maksymalnie 2 odcinków rdzenia kręgowego przed i po podaniu kontrastu; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 12 miesięcy 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; 7. Badania przesiewowe w kierunku ryzyka reaktywacji HBV: <i>anty-HBcAg</i> i <i>HBsAg</i> 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. Badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby, anty-HBcAg, badanie ogólne moczu, test ciążowy przed każdym podaniem leku; 3. O ostatecznym doborze badań decyduje specjalista neurolog.
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawienie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2. Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3. Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G.35)” produktu leczniczego Ocrevus, do stosowania u dorosłych pacjentów.

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.

W ramach oszacowań AWB wnioskodawcy włączono populację zgodną z wnioskowaną.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej.

Treść wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami

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

- „Działania uboczne - infekcje oraz reakcje uczuleniowe.” – dr hab. n. med. A. Lasek-Bal (KW w dz. neurologii);
- „Aktualnie nie dostrzegam problemów związanych ze stosowaniem leku Ocrevus, jeśli lek będzie stosowany zgodnie z programem terapeutycznym i przez neurologów, którzy mają doświadczenie w stosowaniu ciał monoklonalnych w terapii SM.” – prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek (KW w dz. neurologii);
- „Konieczność przeprowadzenia dokładnego wywiadu medycznego celem weryfikacji uprzednio stosowanych leków immunosupresyjnych/modyfikujących przebieg choroby i ewentualne zastosowanie tzw. okresu „wash-out”. Leczenie wysokoskutecznymi lekami immunomodulującymi powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach celem minimalizowania potencjalnych działań niepożądanych.” – dr hab. n. med. M. Adamczyk-Sowa (Prezes Elekt Sekcji SM i Neuroimmunologii PTN);
- „Głównym problemem, jaki obecnie dostrzegam ze stosowaniem obecnej technologii, to świadomość lekarzy po jej wprowadzaniu, iż istnieją możliwości leczenia pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (pod warunkiem jej zapalnej aktywności rezonansowej). Wydaje się, iż w związku z wprowadzeniem zupełnie innowacyjnego leczenia dla do tej pory nieobjętej leczeniem immunomodulującym grupy pacjentów, należy rozważyć, w jaki sposób edukować lekarzy (szczególnie w ośrodkach niezaangażowanych w realizację badań klinicznych czy programów lekowych), aby pacjenci sprawnie byli referowani do ośrodków, w których prowadzone będzie leczenie, bez niepotrzebnych opóźnień.” – Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego

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

- „Poprawa dostępu do rehabilitacji, system opieki koordynowanej” – dr hab. n. med. A. Lasek-Bal (KW w dz. neurologii);
- „Do leczenia postaci postępującej SM należy wprowadzić okrelizumab” – prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek (KW w dz. neurologii);
- „a. Możliwość refundowanego leczenia jedynym skutecznym lekiem u chorych z PPMS – okrelizumabem.;
b. obecnie dostępne opcje terapeutyczne dla pacjentów z SM wymagają od lekarzy neurologów dużego doświadczenia i wiedzy w tym zakresie. Leczenie powinno być prowadzone w ośrodkach posiadających duże doświadczenie w prowadzeniu programów leczenia SM ze względu na konieczność monitorowania

skuteczności oraz działań niepożądanych.” – dr hab. n. med. M. Adamczyk-Sowa (Prezes Elekt Sekcji SM i Neuroimmunologii PTN);

- „Dotąd pacjenci z tą postacią choroby nie otrzymywali w ogóle leczenia modyfikującego przebieg choroby, a jedynie leczenie objawowe. Z doświadczeń infolinii SM w naszym stowarzyszeniu, ale również z doświadczeń osób zgromadzonych w Oddziałach PTSR w całej Polsce wynika, iż opieka nad takimi pacjentami nie jest wystarczająca. O ile pacjenci korzystający z programów lekowych w ramach leczenia I i II linii rzutowo-remisyjnych postaci SM, dzięki monitorowaniu w programie objęci są stałą opieką neurologa, zaś postęp choroby i ich stan neurologiczny poddawany jest częstej ocenie, sytuacja pacjentów z postępującymi postaciami SM jest dużo trudniejsza. Wielu z nich nie otrzymuje wystarczającego wsparcia w postaci farmakoterapii objawowej, nie zawsze informowani są o dużej roli rehabilitacji w ich schorzeniu oraz konieczności konsultacji z innymi specjalistami w związku z powikłaniami współwystępującymi w SM (psychiatra, neuropsycholog, rehabilitant, fizjoterapeuta, logopeda, neurologopeda, urolog itp.). Paradoksalnie, choć wraz z postępem choroby opieka nad pacjentem powinna być coraz intensywniejsza (rehabilitacyjna, leczenie objawowe, opieka paliatywna i pielęgniarstwo w domu chorego), często właśnie postęp choroby i poczucie lekarzy neurologów nie specjalizujących się w SM, że „nic się już nie da zrobić” powoduje znaczące obniżenie jakości życia tych osób, utrudnia dostęp do opieki medycznej i właściwych dla stopnia niepełnosprawności form wsparcia (medycznego, ekonomicznego, społecznego). Dodatkowym elementem wsparcia i opieki, jaki wart byłby wprowadzenia jako komplementarny w ramach systemu opieki zdrowotnej, byłaby współpraca z systemami zabezpieczenia społecznego (informacja o systemie wsparcia ZUS, PFRON, opieka społeczna). W tym kierunku zmierzają pomysły opieki koordynowanej w SM (planowany pilotaż), jak i koordynowany, holistyczny proces rehabilitacji (z uzupełnianiem się rehabilitacji medycznej, zawodowej i społecznej – również planowany pilotaż koordynowany przez PFRON). W krajach zachodnich bardzo dobrze funkcjonującymi jednostkami są Centra SM, gdzie prowadzi się nie tylko leczenie SM, ale i całościowo poddaje się opiece pacjenta z postępującymi postaciami choroby, wraz z dolegliwościami współistniejącymi. Możliwość konsultacji specjalistycznej z różnymi specjalistami, ale również możliwość całościowego objęcia sytuacji zdrowotnej pacjenta przez zespół współpracujących ze sobą specjalistów, koordynujących działania – w znaczącym stopniu poprawiłby stan zdrowia i jakość życia chorych na SM z postacią postępującą choroby, wpływając na możliwość szybkiego i skutecznego reagowania na pogarszanie się stanu funkcjonalnego chorych (np. problemy z przełykaniem, bardzo groźne dla życia i zdrowia). Dodatkowo, takie centra winny pracować z rodziną i opiekunami chorego, ucząc go jak postępować z osobą niepełnosprawną. Z całą pewnością w obecnie funkcjonującym systemie należy również położyć nacisk na REALNY a nie iluzoryczny dostęp do rehabilitacji (w części województw nie jest w ogóle realizowane kontraktowanie z NFZ rehabilitacji domowej – województwo zachodniopomorskie, opolskie i pomorskie). Brakuje też wyspecjalizowanych ośrodków rehabilitacji neurologicznej, prowadzącej rehabilitację jako proces koherentny i ciągły (z naciskiem na fizjoterapię, kluczową dla funkcjonowania pacjenta, nie zaś fizykoterapię, jak to się dzieje w obecnym systemie). Ważne jest również wprowadzenie jako standardu postępowania w SM rehabilitacji neurologicznej (realnie dostępnej).” – Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego.

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.

[Źródło: AWA OT.4331.31.2018]

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.

[Źródło: AWA OT.4331.31.2018]

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.

Pierwotnie postępująca postać SM występuje u 10–15% pacjentów. Choroba zaczyna się 10 lat później (ok. 40. r.ż.) niż postać rzutowo-remisyjna; w równym stopniu dotyczy kobiet i mężczyzn. Występuje zwykle u chorych z wieloma schorzeniami towarzyszącymi, które mogą wpływać na przebieg choroby i stosowane leczenie.

[Źródło: AWA OT.4331.31.2018, PTN 2016]

Obraz kliniczny

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych.

Typowy zespół kliniczny dla PPMS to postępująca parapareza spastyczna kończyn dolnych (60-84%). Stwierdza się też postępujący zespół mózdkowy (21%) czy zespół uszkodzenia pnia mózgu (10%). Postęp niesprawności jest zmienny. Starszy wiek pacjenta w czasie wystąpienia pierwszych objawów i zespół mózdkowy są związane z szybszym narastaniem niesprawności.

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	<p>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:</p> <p>0.0 Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS („functional systems” – układ piramidowy, mózdek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku);</p> <p>1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS 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, a bo 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>

Nazwa skali	Opis skali
	<p>8.0 Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela a bo 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 obydwojoma 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/polykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4);</p> <p>10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.</p>
Złożona Skala Oceny Czynności/ Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>) MSFC	<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).

[Źródło: AWA OT.4331.31.2018, *Stępień 2015*]

Wg opinii Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego, „(...) objawy są bardziej dotkliwe niż w RRMS, ponieważ w tej odmianie choroby częściej występuje zespół rdzeniowy – skutkujący u 83% chorych stopniowym narastaniem niedowładu kończyn dolnych, w 6 % niedowładem połowicznym (...) To odmiana z szybszym postępem niepełnosprawności, w której po 8 latach połowa chorych osiąga EDSS 6 (wymagając jednostronnego podparcia przy chodzeniu). U 11% chorych stwierdza się postępujący zespół mózdkowy, ale równocześnie zaburzenia pnia mózgu, zaburzenia widzenia, zaburzenia funkcji poznawczych. (...) Zaburzenia poruszenia się wydają się poważne i dotkliwe, jednak również inne objawy współwystępujące w SM, jak zaburzenie funkcji poznawczych czy depresja, mogą również dotkliwie wpływać na jakość życia i zdolność do samodzielnego funkcjonowania i wypełniania ról społecznych (w pracy, rodzinie). Podobnie jak zaburzenia wydalania czy funkcji seksualnych. (...) Ze względu na częstsze zaburzenia funkcji rdzenia kręgowego, objawy w PPMS mogą być poważniejsze i dotyczą długich dróg nerwowych, nasilając niedowłady kończyn, uczucie zimna, mrowienie w obrębie tułowia i kończyn dolnych, prowadząc w rozwiniętych postaciach choroby do zaburzeń czucia głębokiego. Niedowład piramidowy skutkuje niedowładem kończyn, postępującymi zaburzeniami ruchowymi. Może im towarzyszyć wzmożone napięcie mięśniowe (spastyka) znacznie utrudniające codzienne funkcjonowanie i wykonywanie nawet prostych czynności dnia codziennego. Zaburzenia funkcji pnia mózgu i mózdku prowadzą do problemów ruchomości gałki ocznej (oczopląs, izolowane uszkodzenie nerwów gałkoruchowych). W późniejszych fazach choroby, przy zaburzeniach nerwów twarzowych jednym z poważniejszych objawów może być zaburzenie polykania, zaburzenia mówienia (dysartria). Często chorzy skarżą się na zaburzenia funkcji układu autonomicznego (zaburzenia czynności pęcherza moczowego, zaburzenia oddawania stolca, zaburzenia czynności seksualnych, parestezje – zaburzenia czucia). Do częstych objawów, niewidocznych a dotkliwych dla osób chorych należą problemy związane z tzw. zespołem zmęczenia (bez związku z depresją i zaburzeniami ruchowymi), poważne zaburzenia funkcji poznawczych (skupienie uwagi, przetwarzanie informacji, pamięć werbalna i wzrokowa) – utrudniając realizację zadań złożonych. W literaturze naukowej zwraca się uwagę na fakt, że właśnie w postępujących postaciach SM występuje większe nasilenie zaburzenia funkcji poznawczych. Możliwość przetwarzania informacji znacznie pogarsza się również w korelacji z często występującą w SM depresją. Wraz z nasileniem objawów i postępem niepełnosprawności zaburzającej codzienne funkcjonowanie pogarsza się jakość życia. Chorzy na stwardnienie rozsiane opisywani są też jako grupa szczególnego ryzyka jeśli chodzi o zagrożenie samobójstwem (...).”

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 McDonalda opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw SM. Obecnie w diagnostyce wykorzystuje się zmodyfikowane kryteria – rewizja 2017.

[Źródło: AWA OT.4331.31.2018]

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia rozsianego 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.

W przypadku PPMS nie ma skutecznego leczenia. Zazwyczaj podejmuje się próby stosowania immunosupresji w dawkach i schematach typowych dla postaci wtórnie postępującej.

[Źródło: AWA OT.4331.31.2018, Stępień 2015]

Rokowanie

Rokowanie co do aktywności klinicznej choroby opiera się a ocenie parametrów klinicznych i MR. Uważa się, że gorsze rokowanie w SM występuje u mężczyzn, szczególnie, jeśli choroba rozpoczyna się po 40 r.ż. Niekorzystnie rokują:

- początek wielogniskowy z zajęciem dróg ruchomych,
- niepełne cofanie się objawów po pierwszych rzutach,
- duży współczynnik rzutów w pierwszych 2-5 latach choroby,
- krótki czas między I a II rzutem,
- istotna niepełnosprawność po 5 latach,
- stała postępująca niepełnosprawność oraz zaburzenia poznawcze we wczesnym okresie choroby.

Gorzej rokują pacjenci z obecnymi prążkami oligoklonalnymi IgG oraz z dużą liczbą zmian w MR. Oprócz liczby i objętości zmian w istocie białej za najsilniejsze czynniki rokownicze uważa się obecnie atrofię mózgu w obrębie istoty białej i szarej. Progresa niepełnosprawności powoduje, że po ok. 10 latach u pacjentów występuje ograniczenie dystansu chodu (EDSS), po 15-20 latach konieczność jednostronnego podparcia (EDSS 6).

[Źródło: Stępień 2015]

Wg opinii Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego „ta postać choroby charakteryzuje się też gorszym rokowaniem.”

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Z uwagi na fakt, że dane populacyjne posiadane przez NFZ dotyczą kodu ICD-10: G 35, który obejmuje również inne postaci SM oraz ze względu na brak możliwości gromadzenia przez systemy informatyczne NFZ informacji o szczegółowych kodach ICD-10, w ramach niniejszej analizy nie występowało do NFZ z prośbą o dane na temat wielkości populacji pacjentów z rozpoznaniem PPMS.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie ekspertów klinicznych dotyczące liczebności populacji docelowej.

Tabela 6. Oszacowania liczebności populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję

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
dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii		
Ok. 4000	200	25% (uwzględniając proponowane warunki realizacji programu lekowego)
Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii		
4000	Ok. 150	50%
Dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa - Prezes Elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii PTN, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii		
Okolo 3500-5000 pacjentów	Okolo 100-300 pacjentów rocznie okolo	450-500 pacjentów (ok. 10% ogólnej liczby pacjentów)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- HAS - Haute Autorité de Santé, (<http://www.has-sante.fr/>)
- Agency for Health Research and Quality, (<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>)
- Trip DataBase, (www.tripdatabase.com)
- Strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>), American Academy of Neurology (<https://www.aan.com/>), European Academy of Neurology (<https://www.ean.org>), European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (<https://www.ectrims.eu/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.12.2018 r. Z uwagi na fakt, że pierwsze wyniki badania ORATORIO zostały opublikowane w 2015 roku, wyszukiwanie przeprowadzono od 2015 roku (włącznie).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AAN 2018 (USA) <i>Konflikt interesów: AAN ogranicza udział autorów z istotnym konfliktem interesów; szczegóły znajdują się na stronie internetowej: ann.com</i></p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca stosowania DMT u dorosłych ze stwardnieniem rozsianym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Lekarze powinni oferować OKR osobom z PPMS, które mogą czerpać korzyści z tej terapii, chyba że istnieje ryzyko leczenia, które przewyższa korzyści. [siła zalecenia: B] <p><u>Siła zaleceń:</u> A - najsilniejszy poziom zaleceń, bazujący na dowodach o wysokiej jakości, wymagający dużej korzyści i niskiego ryzyka, B – zalecenia bardziej powszechne i mniej rygorystyczne, ale nadal bazujące na dowodach i relacji korzyść–ryzyko, C – najniższy dopuszczalny poziom zaleceń AAN, przydatny w zakresie praktyki klinicznej.</p>
<p>ECTRIM/EAN 2018 (europejskie) <i>Konflikt interesów: autorzy zgłaszają potencjalny konflikt interesów (szczegóły s. 112 wytycznych)</i></p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia farmakologicznego pacjentów ze stwardnieniem rozsianym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rozważać leczenie OKR u pacjentów z pierwotnie postępującym SM. [siła zaleceń: słaba] <p><u>Siła zaleceń:</u> Poziom dowodów naukowych opisano zgodnie ze standardami GRADE. Siłę rekomendacji określono na: silną (strong), słabą (weak) oraz konsensus ekspertów (consensus statement).</p>
<p>PTN 2016 (Polska) <i>Konflikt interesów: brak danych</i></p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca leczenia stwardnienia rozsianego.</u></p> <p>W próbach klinicznych w postaci pierwotnie postępującej stosowano leki immunosupresyjne, immunomodulacyjne i potencjalnie neuroprotektoryjne. Nie wykazano skuteczności klinicznej żadnego z badanych leków. Jedynie w badaniach III fazy z 2015 roku udowodniono korzystny wpływ leczenia OKR na opóźnienie progresji utrwalonej niepełnosprawności. W badaniach z zastosowaniem rytuksymab wykazano korzystny wpływ leku na progresję niewydolności ruchowej w podgrupie pacjentów z pierwotnie postępującym SM poniżej 51. roku życia oraz z aktywnymi zmianami w MRI mózgowia.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> nieokreślona.</p>
<p>ABN 2015 (Wielka Brytania) <i>Konflikt interesów: (szczegóły związane z listą sponsorów ABN zawarto na str. 227 wytycznych)</i></p>	<p><u>Wytyczne dotyczą zalecanego przepisywania DMT w stwardnieniu rozsianym.</u> (Autorzy publikacji zaznaczają, że wytyczne będą wymagać korekty ze względu na trwające zatwierdzanie nowych leków takich jak np. <u>okrelizumab</u> i <u>daklizumab</u>).</p> <p>Żadne z aktualnie dostępnych metod leczenia nie jest zalecana w nie-rzutowym wtórnym postępującym SM lub w pierwotnie postępującym SM.</p> <p>Siła zaleceń: nieokreślona</p>
<p>Skróty: AAN – American Academy of Neurology, ABN – Association of British Neurologists, DMT – leki modyfikujące przebieg choroby, ECTRIM/EAN – European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis/European Academy of Neurology, OKR – okrelizumab, SM – stwardnienie rozsiane, PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne</p>	

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w leczeniu DMT w PPMS zaleca się stosowanie okrelizumabu (ECTRIM/EAN 2018, AAN 2018) chyba, że istnieje ryzyko leczenia, które przewyższa korzyści (AAN 2018). Polskie wytyczne PTN 2016 nie formułują zaleceń, jednakże w opisie leczenia DMT podają informację o istniejącym badaniu (ORATORIO), w którym udowodniono korzystny wpływ leczenia OKR na opóźnienie progresji utrwalonej niepełnosprawności. Brytyjskie wytyczne ABN 2015 nie zalecają żadnej z ówczesnie dostępnych metod leczenia (autorzy zaznaczają, że wytyczne będą wymagać korekty ze względu na trwające zatwierdzanie nowych leków, m.in. okrelizumab).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 4 odpowiedzi, przy czym jeden z ekspertów zgłosił występowanie konfliktu interesów. W związku z powyższym w AWA uwzględniono opinie 3 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 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii					
„Brak aktywnego leczenia”					
Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii					
Mitoxantron	40%	20%	„Nie znam ceny leku”	„Brak randomizowanych badań porównawczych”	<i>Nie wypełniono</i>
Azatiopryna	30%	20%			
Dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa - Prezes Elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii PTN, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii					
„Aktualnie jedynym zarejestrowanym skutecznym lekiem dla pacjentów z pierwotnie postępującą postacią SM jest okrelizumab.”	<i>Nie wypełniono</i>				

Tabela 9. Opinia eksperta klinicznego dotycząca finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii	Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii	Dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa - Prezes Elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii PTN, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Brak alternatywnych opcji terapeutycznych.”	„Żaden z leków wymienionych powyżej (Tabela 8.) nie ma rejestracji w PPMS. Stosowane są z braku innej opcji terapeutycznej. Ponadto, mają duże ograniczenia co wynika z objawów ubocznych tych leków. Przy stosowaniu Mitoxantronu leczenie stosowane jest tylko przez ograniczony okres czasu do osiągnięcia maksymalnej dawki życiowej. Ponadto, jest ryzyko pojawienia się poważnych objawów niepożądanych – uszkodzenia mięśnia sercowego, białaczki. Przy długoterminowym stosowaniu azatiopryny istnieje ryzyko mielosupresji, uszkodzenia wątroby i rozwoju procesów nowotworowych.”	„Dla postaci PPMS pierwszym lekiem o udowodnionej skuteczności jest okrelizumab. Dotychczas chorzy z rozpoznaniem PPMS – najgorzej rokującej i szybko postępującej – nie byli leczeni. Obecnie, pacjenci ze wcześniej zdiagnozowaną postacią pierwotnie postępującą SM oraz cechami procesu zapalnego powinni jak najszybciej otrzymać terapię, aby zahamować proces postępu inwalidztwa. a. Brak dostępności okrelizumabu jako terapii refundowanej w postaci PPMS, uniemożliwiający postępowanie zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia EAN/ECTRIMS, opublikowanymi na początku 2018 roku, b. Trudności diagnostyczne w rozpoznawaniu postaci pierwotnie postępującej SM (brak wystarczającej wiedzy neurologów na temat aktualnych kryteriów rozpoznania).”
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Błędna kwalifikacja do programu”	„Nie widzę możliwości nadużyć czy niewłaściwego zastosowania leku Ocrevus związanych z objęciem tego leku refundacją, jeśli to leczenie będzie prowadzone zgodnie z wytycznymi programu.”	„Zapis programu lekowego jasno określa warunki zastosowania leku – brak możliwości niewłaściwego zastosowania.”

Pytanie z formularza	dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii	Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii	Dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa - Prezes Elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii PTN, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„Z uwagi na mechanizm działania - pacjenci z współistniejącą chorobą z autoimmunosupresji (z kręgu reumatycznych).”	„Pacjenci we wczesnym okresie choroby i z niewielką niesprawnością, mogą najbardziej skorzystać z ocenianej technologii we wskazaniu PPMS.”	„a. pacjenci z wcześniej rozpoznaną postacią PPMS choroby. b. pacjenci z cechami aktywności choroby. c. pacjenci z umiarkowaną i średniozaawansowaną niesprawnością.”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii	„Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem reakcji uczuleniowych, bronchospazmu.”	„We wskazaniu PPMS z leczenia lekiem Ocrevus nie korzystają pacjenci z zaawansowaną postacią choroby i z dużą niesprawnością.”	„a. pacjenci z wieloletnim (powyżej 15 lat) przebiegiem PPMS. b. Pacjenci bez cech aktywności choroby. c. Pacjenci ze znaczną niesprawnością.”
Leczenie/postępowanie stosowane u pacjentów po niepowodzeniu leczenia okrelizumabem, w przypadku, gdy zostanie on objęty refundacją w ocenianym wskazaniu	„Obecnie realizowane metody: rehabilitacja, terapia objawowa.”	„Po niepowodzeniu leczenia okrelizumabem można zastosować immunosupresję (Mitoxantron, azatiopryna, cyklofosfamid) z zachowaniem okresu wash-out określonego dla poszczególnego leku. Inną opcją terapeutyczną mogą być terapie eksperymentalne.”	„Aktualnie brak możliwości leczenia pacjentów z postacią PPMS w przypadku niepowodzenia leczenia okrelizumabem.”

Jednocześnie otrzymano opinię Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego, którą zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Pytanie z formularza	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>„Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego obecnie w Polsce nie jest leczona. Jedyne leczenie proponowane pacjentom to leczenie objawowe, nie wpływające w żaden sposób na przebieg choroby i szybkość postępowania zmian, a jedynie odrobinę poprawiające jakość życia z chorobą (poprawa problemów z napięciem mięśniowym, leczenie współwystępującej depresji itp.). Pozostawienie pacjentów bez leczenia sprawia, iż postęp choroby jest nieuchronny.</p> <p>Oceniana terapia byłaby więc przełomowa, innowacyjna, pozwalająca na zatrzymanie postępu choroby, wprowadzie nie u wszystkich chorych z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, ale u tych, u których występuje komponent zapalny w przebiegu SM (widoczny w obrazowaniu rezonansem magnetycznym wzmocnionym kontrastem).</p> <p>Zwolnienie postępu PPMS to szansa na dłuższe zachowanie sprawności i stanowiłaby jedyną szansę i terapeutyczną nadzieję dla chorych, którzy do tej pory pozbawieni byli możliwości leczenia zmieniającego naturalny przebieg choroby.”</p>

Pytanie z formularza	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
Aspekty choroby, odnośnie których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii	<p>„Dla pacjentów obecnie oceniana technologia byłaby jedyną szansą na zatrzymanie postępu choroby, a co za tym idzie, nieuchronnie w przypadku pierwotnie postępującej postaci SM, postępującej niepełnosprawności. Można się spodziewać, iż oceniana technologia miałaby przede wszystkim wpływ na takie aspekty jak postęp niepełnosprawności (pierwszorzędowy pkt końcowy) i zmiany w obrazie T2, jak również mniejsze zmiany w obrębie objętości mózgowia.</p> <p>Oceniana technologia jest innowacyjna, albowiem wcześniej żaden z testowanych leków nie pokazał skuteczności w badaniach III fazy. Dopiero badania ORATORIO dla okrelizumabu wskazały na skuteczność technologii porównywanej z próbą placebo. Większość z osób włączonych do badania nie było wcześniej objętych żadnym leczeniem modyfikującym przebieg choroby. Badanie wskazało na mniejszy odsetek pacjentów przy ocenie 12tygodniowej potwierdzonej niepełnosprawności (32,9% w grupie okrelizumabu vs 39,3% w grupie placebo) po 120 tygodniach badania. Objętość zmian w obrazie T2 MRI zmalała w grupie okrelizumabu, podczas gdy w grupie placebo uległa powiększeniu, zaś objętość mózgu w grupie leczonych zmniejszyła się mniej aniżeli w grupie placebo – <u>wskaźnik atrofii mózgu zmniejszony o 17,5% w grupie leczonych w stosunku do placebo.</u></p> <p>Jak wskazuje część badaczy, efekty terapeutyczne mogą być lepsze w grupie o większej aktywności choroby i młodszych.</p> <p>Na mniejszy potwierdzony postęp niepełnosprawności (confirmed disability progression - CDP) wskazują również kontynuowane obserwacje po przedłużeniu okresu terapii (Wolinsky J, Montalban X, Hauser SL et al., „Sustained and durable reduction in confirmed disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis receiving ocrelizumab: findings from the phase III ORATORIO study extended control period”).</p> <p>Okrelizumab zyskał lepsze wyniki w stosunku do placebo jeśli chodzi o takie wskaźniki jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>poważny postęp niepełnosprawności</u> (Kappos L, Giovannoni, De Seze J et al. „Impact of ocrelizumab on reducing more severe disability progression in primary progressive multiple sclerosis (abstract nr 01216, European Journal Neurology 2017; 24 (Suppl1):44), - <u>ryzyko wózka inwalidzkiego</u>, (Giovannoni G, De Seze J, Kappos L, et al. An exploratory analysis of the risk of being restricted to wheelchair in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial [abstract no. PR1087]. Eur J Neurol. 2017;24(Suppl 1):494) - <u>znacznie postępujący postęp niepełnosprawności</u>, (Fox EJ, Markowitz C, Applebee A, et al. Effect of ocrelizumab on upper limb function in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO study [abstract no. P1236]. Mult Scler J. 2017;23(Suppl 3):658–9.) - <u>brak progresji niesprawności</u>, (Wolinsky J, Montalban X, Arnold DL, et al. Evaluation of no evidence of progression (NEP) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial [abstract no. P015]. Mult Scler J. 2017;23 (Suppl 1):17.) - <u>brak progresji niepełnosprawności i aktywności choroby</u> (Montalban X, Wolinsky J, Kappos L et al., Evaluation of evidence of Progression of Active Disease (NEPAD) in patients in primary progressive multiple sclerosis in ORATORIO trial (abstract no. PR2086) Eur J Neurol. 2017; 24 (Suppl 1):576).”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. z 2018 r., poz. 106), obecnie we leczeniu PPMS nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce żadne produkty lecznicze. Jedynie leki, które stosuje się w leczeniu objawowym SM widnieją na niniejszym obwieszczeniu MZ. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. 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]
82.1 Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon								
Methylprednisolonum	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	1 fiol. + 1 amp.	5909990939220	52,57	55,20	65,22	ryczałt	3,20
Methylprednisolonum	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	5909990236817	84,49	88,71	65,22	ryczałt	36,71
Methylprednisolonum	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	5909990236718	35,05	36,80	32,61	ryczałt	14,03
75.1 Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - oksybutynina								
Oxybutyninum	Ditropan, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991304140	8,10	8,51	11,82	30%	3,55
Oxybutyninum	Ditropan, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991290887	8,26	8,67	11,98	30%	3,59
Oxybutyninum	Ditropan, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991239503	8,63	9,06	11,98	30%	3,98
Oxybutyninum	Ditropan, tabl., 5 mg	30 szt.	5909997013947	10,21	10,72	11,98	30%	5,64
Oxybutyninum	Ditropan, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990163519	11,34	11,91	11,98	30%	6,83
Oxybutyninum	Driptane, tabl., 5 mg	60 szt.	5909997065892	17,77	18,66	23,90	30%	7,17
Oxybutyninum	Driptane, tabl., 5 mg	60 szt.	5909990783816	17,82	18,71	23,95	30%	7,19
Oxybutyninum	Uralax, tabl., 5 mg	60 szt.	5909991036034	15,55	16,33	21,57	30%	6,47
Oxybutyninum	Uralax/Oxybutynin hydrochloride Accord, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991035983	7,78	8,17	11,47	30%	3,44
144.0 Leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe - tizanidyna								
Tizanidinum	Sirdalud MR, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990671410	43,79	45,98	43,56	30%	23,18
Tizanidinum	Tizanor, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990784486	21,98	23,08	29,04	30%	8,71

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
BSC	„Aktualnie dla pacjentów z PPMS nie ma w Polsce dostępnego żadnego leku modyfikującego przebieg choroby, którego zastosowanie pozwoliłoby na skuteczne spowolnienie postępującej niesprawności. W związku z powyższym aktualnie dostępne jest [redacted] Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną okrelizumab jest zatem pierwszym i obecnie jedynym lekiem, dla którego wykazano skuteczność w terapii pierwotnie postępującego stwardnienia rozsianego. Jest to również jedyny lek posiadający w Polsce rejestrację w terapii PPMS. Wobec braku alternatywnej opcji, komparatorem w analizach oceny technologicznej dla okrelizumabu, stosowanego w terapii PPMS, jest zatem leczenie objawowe, które odpowiada grupie placebo w badaniach RCT.”	Biorąc pod uwagę brak finansowania ze środków publicznych terapii opcjonalnych, przyjęcie najlepszej terapii podtrzymująca jako komparatora jest w opinii analityków zasadne.

Wybrany komparator (BSC) stanowi aktualny standard leczenia w Polsce. Odnalezione wytyczne kliniczne (szczegółowy opis w rozdziale 3.4.1. AWA) również wskazują, że w leczeniu PPMS jedyną opcją terapeutyczną (oprócz leczenia objawowego) jest okrelizumab.

Komparatory przyjęte dla AKL, AE i AWB są spójne.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych (dane przedstawione w rozdziale 3.4.2. „Opinie ekspertów klinicznych”) obecnie brak jest aktywnego leczenia dla pacjentów z PPMS. Jedynie prof. Halina Bartosik-Psujek wskazuje, że aktualnie w tej postaci SM stosuje się z braku innej opcji terapeutycznej mitoksantron (do osiągnięcia dawki życiowej) i azatioprynę, jednakże żaden z tych produktów leczniczych nie jest zarejestrowany w leczeniu PPMS.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii okrelizumabem (OKR) u dorosłych pacjentów z wczesną, pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS) z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 pkt. w skali EDSS, czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, a także z obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (≥ 1 ognisko gadolinozależne lub ≥ 1 nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2).

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 BSC, a w przypadku ich braku porównujących OKR z innym komparatorem. (...) przeprowadzono także przeszukanie ukierunkowane na odnalezienie przeglądów systematycznych oraz badań dla efektywności rzeczywistej OKR w PPMS.”

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych efektywności klinicznej do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z wczesną, pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego z poziomem niesprawności ocenionym na 3 do 6,5 pkt. w skali EDSS., czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, z obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (≥ 1 ognisko gadolinozależne lub ≥ 1 nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania).	Brak informacji	W programie lekowym określono rozpoznanie PPSM na podstawie kryteriów diagnostycznych McDonalda (2017), oraz określono czas trwania choroby < 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $\leq 5,0$ lub < 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $> 5,0$.
Interwencja	Okrelizumab w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym: 600 mg w infuzji dożyłnej podawane co 24 tygodnie.	Brak informacji	Brak uwag
Komparatory	BSC (najlepsza terapia podtrzymująca), rozumiana jako leczenie wyłącznie objawowe i brak leczenia modyfikującego przebieg choroby.	Brak informacji	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p>Progresja niesprawności oceniana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 12 tygodni (CDP12) • Utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 24 tygodnie (CDP24) • Obniżenie sprawności kończyn dolnych oceniane za pomocą T25FW (test szybkości marszu na dystansie 25 stóp) • Obniżenie sprawności kończyn górnych oceniane za pomocą 9HPT (test 9 kołków i 9 otworów) • Złożona progresja niesprawności (cCDP) • Brak progresji niesprawności (NEP) • Brak progresji niesprawności lub choroby aktywnej (NEPAD) <p>Zmiany w obrazie MRI w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 • Zmiana objętości zmian w obrazie T2 • Procentowa zmiana objętości mózgu <p>Jakość życia oceniona za pomocą skali SF-36</p> <p>Zmęczenie oceniane za pomocą skali MFIS (Kwestionariusz Dotyczący Wpływu Przemęczenia)</p> <p>Zaprzestanie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogółem • Z powodu braku skuteczności <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem, • SAE ogółem, • Poszczególne rodzaje AE. 	Brak informacji	Brak uwag
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem	Opracowania wtórne	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim • Badania przeprowadzone u ludzi • Badania opublikowane wyłącznie w postaci pełnych tekstów 	Opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych	Brak uwag

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych efektywności praktycznej oraz przeglądów systematycznych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z wczesną, pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego z poziomem niesprawności ocenionym na 3 do 6,5 pkt. w skali EDSS., czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, z obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (≥ 1 ognisko gadoliniozależne lub ≥ 1 nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania).	Brak informacji	W progresie lekowym określono rozpoznanie PPSM na podstawie kryteriów diagnostycznych McDonalda (2017), oraz określono czas trwania choroby < 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $\leq 5,0$ lub < 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $> 5,0$.
Interwencja	Okrelizumab w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym: 600 mg w infuzji dożylniej podawane co 24 tygodnie.	Brak informacji	Brak uwag
Komparatory	Brak ograniczeń	Brak informacji	Brak uwag
Punkty końcowe	Skuteczność terapii Jakość życia Bezpieczeństwo	Brak informacji	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Dane dotyczące efektywności rzeczywistej: badania obserwacyjne / rejestry pacjentów Przeglądy systematyczne	Brak informacji	Brak uwag
Inne kryteria	Badania opublikowane wyłącznie w postaci pełnych tekstów	Opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library (Central). Jako datę wyszukiwania podano 24.10.2017, a jako datę aktualizacji wyszukiwania 24.05.2018 r.

Ponadto wnioskodawca przeprowadził wyszukiwane w dodatkowych źródłach: rejestry badań klinicznych, strony internetowe konferencji, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką stwardnienia rozsianego, strony wybranych agencji rządowych oraz stronę producenta.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystania haseł i sposób ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach w Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 4 oraz 6 września 2018 i aktualizowane 12 grudnia 2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo OKR w porównaniu z BSC (ORATORIO, opisane w publikacji głównej *Montalban 2017* i pozycjach dodatkowych: doniesienia konferencyjne *de Seze 2017*, *Montalban 2016*, *Wolinsky 2017a*, *Wolinsky 2017b*; dane z rejestru badań klinicznych *Eudra*; raport do badania – dane poufne).

W ramach wyszukiwania badań efektywności praktycznej i przeglądów systematycznych wnioskodawca nie odnalazł żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ORATORIO <i>(Montalban 2017)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann–La Roche</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe, - dwuramienne, - randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - typ hipotezy: superiority**, - okres obserwacji: okres leczenia ≥120 tyg. + ≥48 tyg. po otrzymaniu ostatniej infuzji (mediana czasu badania w gr OKR – 2,9 lat, w gr PLC 2,8 lat) - interwencja: <p>Grupa OKR: okrelizumab 600 mg iv, co 24 tyg. (dawka podzielona na dwa podania 300 mg w odstępie 2 tyg.)* Grupa PLC: Placebo</p> <p>- inne – Badanie zaprojektowano jako event-driven study, tj. bez z góry określonego czasu obserwacji. Kontrolowaną, podwójnie zaślepioną fazę badania kontynuowano do czasu, gdy zaobserwowana zostanie z góry określona (tj. 253) liczba zdarzeń zdefiniowanych jako pierwszorzędowy punkt końcowy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-55 lat - zdiagnozowany PPMS (wg kryteriów McDonald'a z 2005 roku) - punkty w skali EDSS od 3 do 6,5 - ≥2 pkt. w ocenie systemu piramidowego wg skali Oceny Systemów Funkcjonalnych (FSS) - czas trwania objawów MS: <10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji ≤ 5,0 lub <15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji >5,0 - podwyższony indeks IgG (w chwili kwalifikacji lub udokumentowany w historii) lub obecność ≥1 oligoklonalnego prążka IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - postać rzutowo-remisyjna, wtórnie postępująca lub pierwotnie postępująca z rzutami MS - przeciwwskazania do wykonania MRI - istnienie przeciwwskazań lub niemożliwe do zaakceptowania działania niepożądane w wyniku stosowania doustnych lub dożylnych glikokortykoidów - wcześniejsze leczenie terapią celowaną dla komórek B, lub inne leczenie immunosupresyjne zdefiniowane w protokole. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa OKR: 488 Grupa PLC: 244</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> CDP12 - odsetek pacjentów z progresją niepełnosprawności po 12 tygodniach analizy czas-do-zdarzenia (ocenianą w skali EDSS - wzrost wyniku EDSS o ≥1 pkt z wartości wyjściowej, jeśli wartość wyjściowa wynosiła ≤5,5 lub wzrost wyniku o 0,5 jeśli wartość wyjściowa wynosiła >5,5)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Testowane hierarchicznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CDP24 - odsetek pacjentów z progresją niepełnosprawności po 12 tygodniach analizy czas-do-zdarzenia, - zmiana wyniku w teście szybkości chodzenia na odcinku 25 stóp (T25FW) po 120 tyg., - zmiana w objętości zmian T2-zależnych w mózgu po 120 tyg., - zmiana w objętości mózgu między 24 a 120 tyg., - zmiana jakości życia oceniana za pomocą SF-36 (ver.2), - bezpieczeństwo i zdarzenia niepożądane (wg klasyfikacji MedDRA ver 18.0).

* Rozbieżność sposobu dawkowania wg informacji z ChPL Ocrevus „W trakcie badania fazy 3 z udziałem pacjentów z PPMS pacjentom podawano dawkę 600 mg produktu Ocrevus co 6 miesięcy w dwóch wlewach po 300 mg w odstępie dwóch tygodni, przez cały czas trwania leczenia. Wlewy dawki 600 mg podawane pacjentom z RMS i wlewy dawki 2 x 300 mg w PPMS wykazywały spójne profile farmakokinetyczne/farmakodynamiczne. Profile reakcji związanej z wlewem dla każdego podania były również podobne, (...) ale z powodu ogólnie większej liczby podań wlewów w schemacie dawkowania 2 x 300 mg, całkowita liczba reakcji związanych z wlewem była wyższa. Dlatego rekomenduje się, aby po podaniu dawki 1. produkt leczniczy Ocrevus podawać w pojedynczym wlewie 600 mg, aby zmniejszyć całkowitą liczbę podań wlewów (...) i reakcji związanych z wlewem.”

** źródło - Eudra

Skróty:

EDSS - Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (zakres skali 0 – 10, gdzie wyższa wartość oznacza większą niepełnosprawność);
FSS - Ocena Systemów Funkcjonalnych (zakres skali 0 – 6, gdzie wyższa wartość oznacza większą niepełnosprawność);
MRI – obrazowanie rezonansem magnetycznym; MS – stwardnienie rozsiane; SF-36 – kwestionariusz oceny ogólnej jakości.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 3.2. oraz aneksie B.1. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego klinicznego badania randomizowanego włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Ocena ryzyka błędu systematycznego we włączonych do analizy badaniach przeprowadzona przez wnioskodawcę i analityków Agencji nie wykazała różnic. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego we włączonym badaniu.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ORATORIO wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analityka Agencji

Badanie	Rodzaj błędu						
	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane nt. efektów	Selektywne raportowanie	Inny
ORATORIO	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W badaniu ORATORIO zastosowano nieco inny niż we wskazaniu rejestracyjnym sposób podawania infuzji. Zgodnie z informacją zawartą w ChPL OKR należy podawać w dawce 600 mg, podawanej co 24 tygodnie w pojedynczej infuzji. Tylko dawka początkowa, podawana powinna być w dwóch infuzjach po 300 mg w odstępie dwutygodniowym. W badaniu ORATORIO każda kolejna infuzja wykonywana była w schemacie 2 x 300 mg.”
- „Zgodnie z propozycją programu lekowego, kandydatami do terapii okrelizumabem są chorzy, u których potwierdzono aktywność zapalną, tymczasem do badania ORATORIO rekrutowano chorych niezależnie od obecności cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej. Niemniej jednak 26,5% chorych miało wyjściowo zmiany Gd+, a co więcej średnia ilość zmian w obrazie T2 wynosiła 48,5/pacjenta (odsetka pacjentów z nowymi lub powiększającymi się zmianami w sekwencji T2 nie podano). Należy jednak zauważyć, że zgodnie z informacjami dla badania ORATORIO zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Ocrevus opublikowanej na stronie EMA, MRI głowy wykazywało cechy charakterystyczne dla aktywności zapalnej poprzez zmiany w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie lub zmiany T2.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Według proponowanego programu lekowego rozpoznanie choroby ma być na podstawie kryteriów diagnostycznych McDonald'a z 2017 roku, natomiast populacja włączana do badania jest diagnozowana na podstawie starszych kryteriów McDonald'a z 2005 roku (rozpoczęcie badania miało miejsce przed publikacją nowszych kryteriów diagnostycznych).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Z uwagi na niedawną rejestrację leku nie ma jeszcze dostępnych danych na temat efektywności rzeczywistej OKR.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera poufne dane, które nie mogły zostać zweryfikowane przez analityków Agencji, dotyczą one progresji niesprawności oceniana w podgrupie pacjentów w wieku do 50 lat zawarte w tabeli 22. (tabela 10. str. 28, AKL wnioskodawcy), oraz [redacted] zawarte w tabeli 27. (tabela 16. str. 32 AKL wnioskodawcy).
- W przypadku, gdy parametr OR był nieistotny statystycznie, a parametr NNH istotny statystycznie (tabela 19. na str. 34 AKL wnioskodawcy), a ponadto brak było parametru p-value, wnioskodawca interpretował taki wynik jako istotny statystycznie. W opinii analityków Agencji, taka interpretacja wyników jest niepoprawna (tabela 30. niniejszej analizy).
- Wnioskodawca wskazuje na istotność statystyczną w przypadku wartości NNT/RD „Brak CDP12-20% ↓ 9HPT”, w tabeli 11. AKL wnioskodawcy na str. 29 (tabela 23. niniejszej analizy), jednak w opinii analityka wynik jest nieistotny statystycznie, gdyż $p > 0,05$.
- W tabeli 15. str. 32 w AKL wnioskodawcy, w punkcie końcowym dla zmęczenia ocenianego kwestionariuszem MFIS nieprawidłowo obliczono różnicę między grupami, wynik prawidłowy według Analityków Agencji przedstawiono tabeli 26. niniejszej analizy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy skuteczności klinicznej Wnioskodawcy.

Pełne wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Progresja niesprawności

W badaniu ORATORIO wykazano, że stosowanie OKR w porównaniu do BSC istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia utrwalonej progresji niesprawności utrzymującej się przez 12 tyg. (CPD12) oraz przez 24 tygodnie (CPD24) również w analizie populacji z wykluczeniem pacjentów doświadczających rzutów.

Stosowanie OKR związane było również z korzystniejszymi wynikami w pozostałych ocenianych punktach tj. testach 9HPT i T25FW oraz złożonym punkcie końcowym, zarówno dla progresji utrzymującej się przez co najmniej 12 tyg., jak i przez co najmniej 24 tyg.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – progresja niesprawności (ORATORIO)

Punkt końcowy	n/N (%)		HR [95% CI]*	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p*
	OKR	BSC				
Progresja niesprawności utrzymująca się ≥ 12 tyg.						
CDP12	160/487 (33)	96/244 (39)	0,76 [0,59; 0,98]	0,75 [0,55; 1,04]	-0,06 [-0,14; 0,01]	0,03
CDP12^a	bd/256	bd/204	0,74 [0,56; 0,98]	bd	bd	0,03
20% ↓ T25FW	238/488 (49)	145/244 (59)	0,75 [0,61; 0,92]	0,65 [0,48; 0,89]	NNT = 10 [6; 33]	0,005
20% ↓ 9HPT	83/488 (17)	66/244 (27)	0,56 [0,41; 0,78]	0,55 [0,38; 0,80]	NNT = 10 [7; 29]	<0,001
Złożony PK	287/488 (59)	171/244 (70)	0,74 [0,61; 0,89]	0,61 [0,44; 0,85]	NNT = 9 [6; 25]	0,001
Progresja niesprawności utrzymująca się ≥ 24 tyg.						
CDP24	144/487 (30)	87/244 (36)	0,75 [0,58; 0,98]	0,76 [0,55; 1,05]	-0,06 [-0,13; 0,01]	0,04
CDP12^a	bd/256	bd/204	0,71 [0,53; 0,95]	bd	bd	0,02
20% ↓ T25FW	202/488 (41)	127/244 (52)	0,73 [0,59; 0,91]	0,65 [0,48; 0,89]	NNT = 10 [6; 34]	0,006
20% ↓ 9HPT	69/488 (14)	57/244 (23)	0,55 [0,38; 0,77]	0,54 [0,37; 0,80]	NNT = 11 [7; 33]	<0,001
Złożony PK**	251/488 (51)	155/244 (64)	0,71 [0,58; 0,87]	0,61 [0,44; 0,83]	NNT = 9 [6; 22]	<0,001

* Dane raportowane w publ kacji.
 **Złożony PK - stwierdzenie CDP12 (lub odpowiednio CDP24) lub 20% pogorszenia wyniku T25FW stóp lub 20% pogorszenia wyniku 9HPT .
 a - wyniki analizy wrażliwości po wykluczeniu pacjentów, u których obserwowano wystąpienie rzutów choroby.
 Skróty:
 ↓ - pogorszenie; 9HPT - test 9 kołków i 9 otworów (ocena sprawności manualnej; malejący wnika oznacza poprawę), T25FW - test szybkości marszu na dystansie 25 stóp (ocena sprawności kończyn dolnych; malejący wynik oznacza poprawę), CPD12 - Utrwalona progresja niesprawności po 12 tyg., CPD24 - Utrwalona progresja niesprawności po 24 tyg. (zdefiniowana jako wzrost wyniku EDSS o ≥1 pkt. z wartości wyjściowej, jeśli wartość wyjściowa wynosiła ≤5,5 pkt. lub wzrost wyniku o 0,5 pkt., jeśli wartość wyjściowa wynosiła >5,5 pkt.).

Średnia zmiana wyniku w teście T25FW w 120. tygodniu terapii względem wartości wyjściowych uzyskana przez pacjentów w grupie OKR była znamienne statystycznie niższa niż w ramieniu BSC.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – szybkość marszu na dystansie 25 stóp [%] po 120 tyg.

Punkt końcowy	Estymator [95% CI]		Różnica [95% CI]	p*
	OKR	BSC		
Średnia zmiana T25FW [%]	38,9	55,1	29,3 [-1,6; 51,5] ^{a*}	0,04

* Dane raportowane w publ kacji
 a) procentowa redukcja względem BSC
 Skróty: T25FW - test szybkości marszu na dystansie 25 stóp (ocena sprawności kończyn dolnych; malejący wynik oznacza poprawę)

Analiza w podgrupach – obecność zmian gadolino-zależnych

Analizę przeprowadzono w podgrupach podzielonych ze względu na obecność zmian gadolino-zależnych w momencie rozpoczęcia badania. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść stosowania OKR dla odsetka pacjentów z co najmniej 20 procentowym pogorszeniem wyniku 9HPT zarówno w podgrupie chorych ze zmianami Gd+, jak i w przypadku podgrupy Gd-, natomiast dla złożonej progresji niesprawności tylko w podgrupie Gd-. W pozostałych przypadkach różnice nie były istotne statystycznie (wnioskodawca tłumaczy to niewystarczającą mocą badania do wykazania różnic w subpopulacjach, jednocześnie konkludując, że efekty terapeutyczne uzyskane dla populacji ogólnej badania ORATORIO odpowiadają efektom dla podgrupy pacjentów, u których stwierdzono obecność zmian gadolino-zależnych).

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – progresja niesprawności - analiza w podgrupach w zależności od występowania zmian gadolino-zależnych (ORATORIO)

Punkt końcowy	Gd	n/N (%)		HR [95% CI]*	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p*	p dla interakcji
		OKR	BSC					
CDP12	+	43/133 (32)	27/60 (45)	0,65 [0,40; 1,06]	0,58 [0,31; 1,09]	-0,13 [-0,28; 0,02]	0,0826	0,380
	-	115/350 (33)	68/183 (37)	0,84 [0,62; 1,13]	0,83 [0,57; 1,20]	-0,04 [-0,13; 0,04]	0,2441	
CDP24	+	39/133 (29)	23/60 (38)	0,67 [0,40; 1,14]	0,67 [0,35; 1,27]	-0,09 [-0,24; 0,06]	0,1417	0,544
	-	103/350 (29)	63/183 (34)	0,81 [0,59; 1,10]	0,79 [0,54; 1,16]	-0,05 [-0,13; 0,03]	0,1783	
cCDP12	+	78/133 (59)	43/60 (72)	0,77 [0,52; 1,13]	0,56 [0,29; 1,08]	-0,13 [-0,27; 0,01]	bd	0,908
	-	206/351 (59)	127/183 (69)	0,75 [0,60; 0,94]	0,63 [0,43; 0,92]	NNT = 10 [6; 44]	bd	
20% ↓ T25FW	+	65/133 (49)	38/60 (63)	0,67 [0,45; 1,02]	0,55 [0,30; 1,03]	-0,14 [-0,29; 0,004]	bd	0,542
	-	170/350 (49)	106/183 (58)	0,78 [0,61; 1,00]	0,69 [0,48; 0,98]	NNT = 11 [6; 206]	bd	
20% ↓ 9HPT	+	24/133 (18)	22/60 (37)	0,42 [0,23; 0,76]	0,38 [0,19; 0,76]	NNT = 6 [4; 21]	bd	0,247
	-	58/350 (17)	43/183 (23)	0,64 [0,43; 0,95]	0,65 [0,42; 1,01]	-0,07 [-0,14; 0,003]	bd	

* dane raportowane w publikacji

Skróty:

↓ - pogorszenie; 9HPT - test 9 kołków i 9 otworów (ocena sprawności manualnej; malejący wnika oznacza poprawę), T25FW - test szybkości marszu na dystansie 25 stóp (ocena sprawności kończyn dolnych; malejący wynik oznacza poprawę), CDP12 - Utrwalona progresja niesprawności po 12 tyg., CDP24 - Utrwalona progresja niesprawności po 24 tyg. (zdefiniowana jako wzrost wyniku EDSS o ≥1 pkt. z wartości wyjściowej, jeśli wartość wyjściowa wynosiła ≤5,5 pkt. lub wzrost wyniku o 0,5 pkt., jeśli wartość wyjściowa wynosiła >5,5 pkt).

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – progresja niesprawności - analiza w podgrupach w zależności od występowania zmian gadolino-zależnych (ORATORIO)

Punkt końcowy	Gd	OKR		BSC		Różnica [95% CI]	Interakcja
		N	Estymator [95% CI]	N	Estymator [95% CI]		
Zmiana T25FW po 120. tyg. [%]	+	128	42,1	57	65,3	35,566 [-27,957; 69,750]	0,597
	-	341	38,3	181	50,0	23,489 [- 23,084; 52,490]	

Wszystkie różnice wyrażono w [%]; a – średnia geometryczna;

Analiza w podgrupach – pozostałe subpopulacje

Poniżej zaprezentowano wyniki analiz dla wybranych subpopulacji wydzielonych za względu na początkową charakterystykę pacjentów, tj. wiek, wyjściowy wynik w skali EDSS, długość okresu od pojawienia się pierwszych objawów MS i obecność zmian gadolino-zależnych (dane poufne udostępnione dla agencji; wybrane na podstawie kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego). Analiza dla pozostałych subpopulacji znajduje się w AKL wnioskodawcy na str. 26-28.

(dane poufne udostępnione dla Agencji)

Podgrupa	Wiek	Charakterystyka		Punkty końcowe	HR [95% CI]	p	N
		Charakterystyka 1	Charakterystyka 2				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							

W analizowanych podgrupach odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją choroby był numerycznie niższy w grupie pacjentów stosujących OKR niż w ramieniu BSC, jednak różnice istotne statystycznie dla obydwu punktów końcowych wykazano jedynie dla chorych w wieku <45 lat spośród prezentowanych wyżej podgrup. Wnioskodawca uzasadnia te wyniki tym, że badanie nie było nastawione na wykazanie różnic pomiędzy OKR i BSC w poszczególnych subpopulacjach, a brak zaobserwowanych interakcji pomiędzy podgrupami oznacza, że efekty terapeutyczne uzyskane w całej populacji badania ORATORIO odpowiadają efektom także dla analizowanych subpopulacji chorych.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – analiza w podgrupie pacjentów w wieku ≤50 lat

Podgrupa	Punkt końcowy	HR [95% CI]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Pacjenci z obecnością zmian gadolino-zależnych w (w baseline) obrazach T-1 (aktywność zapalna w baseline) w wieku ≤50 lat	CDP12	0,53 [0,31; 0,89]

* Dane poufne nieudostępnione Agencji

Progresja niesprawności oceniana w podgrupie pacjentów w wieku do 50 lat, ze stwierdzoną obecnością zmian gadolino-zależnych w obrazach T-1 lub z nowymi zmianami T2 istotnie statystycznie wiązała się ze zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji niesprawności (CDP12 oraz CDP24) u chorych stosujących OKR w porównaniu z BSC. Również w populacji do 50 lat z obecnością zmian gadolino-zależnych w obrazach T-1 jest obserwowana korzyść ze stosowania OKR w porównaniu z BSC. Powyższe dane poufne z uwagi na ich nieudostępnienie Agencji (tabeli 22. niniejszej analizy, tabela 10. str. 28 AKL wnioskodawcy) nie zostały zweryfikowane przez analityka Agencji.

Wyniki w dłuższym okresie obserwacji, tj. od randomizacji do pełnego odtajnienia alokacji i przejścia wszystkich pacjentów do otwartej fazy przedłużonej zaprezentowane są w analizie wnioskodawcy w Aneksie B.2 na str. 59.

Przebieg choroby

W badaniu ORATORIO wykazano, że u istotnie statystycznie wyższego odsetka pacjentów w grupie OKR zaobserwowano wystąpienie złożonego punktu końcowego NEP do 120 tygodnia (stan choroby bez progresji, zdefiniowany jako brak wystąpienia CDP12, brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku T25FW i brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku 9HPT) w porównaniu do BSC. Również dla większości punktów końcowych wchodzących w skład NEP zaobserwowano istotną przewagę OKR nad BSC.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – stan choroby bez progresji (NEP) (ORATORIO)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]*	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p*
	OKR	BSC				
Złożony PK (NEP)	197/461 (43)	67/230 (29)	1,47 [1,17; 1,84]	1,82 [1,29; 2,55]	NNT = 8 [5; 17]	0,0006
Brak CDP12-20% ↓ T25FW ^a	206/461 (45)	72/230 (31)	1,43 [1,15; 1,78]	1,77 [1,27; 2,48]	NNT = 8 [5; 18]	0,0007
Brak CDP12-20% ↓ 9HPT ^b	283/461 (61)	123/230 (53)	1,15 [0,99; 1,32]	1,38 [1,004; 1,90]	NNT = 13 [7; 1246]	0,0506
Brak 20% ↓ T25FW- 9HPT ^c	223/461 (49)	83/230 (36)	1,34 [1,10; 1,63]	1,66 [1,20; 2,30]	NNT = 9 [5; 22]	0,0024

Wyniki zawarte w publikacjach dodatkowych Montalban 2016 oraz Wolinsky 2017b.

* dane raportowane w publikacji

a - brak CDP12 oraz brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku testu T25FW trwającego ≥ 12 tyg.

b - brak CDP12 oraz brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku testu 9HPT trwającego ≥ 12 tyg.

c - brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku testów T25FW oraz 9HPT trwającego ≥ 12 tyg.

Skróty:

↓ - pogorszenie; 9HPT - test 9 kółków i 9 otworów (ocena sprawności manualnej; malejący wnika oznacza poprawę), T25FW - test szybkości marszu na dystansie 25 stóp (ocena sprawności kończyn dolnych; malejący wynik oznacza poprawę), CPD12 - Utrwalona progresja niesprawności po 12 tyg., (zdefiniowana jako wzrost wyniku EDSS o ≥ 1 pkt. z wartości wyjściowej, jeśli wartość wyjściowa wynosiła $\leq 5,5$ pkt. lub wzrost wyn ku o 0,5 pkt., jeśli wartość wyjściowa wynosiła $> 5,5$ pkt), NEP (Złożony PK) – stan choroby bez progresji zdefiniowano jako brak wystąpienia CDP12, brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku T25FW (20% ↓ T25FW) i brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku 9HPT (20% ↓ 9HPT).

Wnioskodawca wskazuje na istotność statystyczną w przypadku wartości NNT/RD „Brak CDP12-20% ↓ 9HPT”, jednak w opinii analityka wynik jest nieistotny statystycznie, gdyż $p > 0,05$.

Wyniki dla braku CPD12 oraz braku pogorszenia w T25W, 9HPT wskazane w publikacji w *Montalban 2016* jako wyniki analizy post-hoc, zaprezentowane są w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.1.2. na str. 29-30.

Odstąpiono od prezentacji wyników analizy post-hoc w zakresie złożonego punktu końcowego NEPAD (brak aktywności choroby lub progresji), gdyż wytyczne Agencji nie zalecają analizowania złożonych punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy post-hoc. Wyniki te znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.1.2. na str. 29-30.

Zmiany w obrazie MRI

Raportowane przez autorów publikacji punkty końcowe tj. zmiana w objętości zmian w obrazie T2 po 120. tyg., liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych po 120 tyg., oraz zmiana w objętości mózgu pomiędzy 24. a 120. tyg., wyrażone w średnich różnicach między grupami wykazały korzyść ze stosowania OKR w porównaniu BSC.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności – zmiany w obrazie MRI (ORATORIO).

Punkt końcowy	Estymator [95% CI]		Różnica [95% CI]	p*
	OKR	BSC		
Parametry oceniane pomiędzy <i>baseline</i> a 120. tygodniem				
Zmiana w objętości zmian w obrazie T2	-3,37 [-4,99; -1,72] ^a	7,43 [4,97; 9,94] ^a	0,90 [0,88; 0,92] ^c	<0,001
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych ^b	0,313 [0,246; 0,397]	3,880 [2,841; 5,299]	-91,9 [-88,9; 94,2] [*]	<0,001
Parametry oceniane pomiędzy 24. a 120. tygodniem				
Zmiana w objętości mózgu	-0,90 [-1,00; -0,80]	-1,09 [-1,24; -0,95]	17,5 [3,2; 29,3] ^{cd}	0,02

* Dane raportowane w publ kacji, Wszystkie różnice wyrażono w [%];
a – średnia geometryczna;
b – wyn ki dla N = 465 pacjentów w gr OKR oraz N = 234 w gr. PLC;
c - Średnia skorygowana o wartość wyjściową, region geograficzny i wiek pacjenta;
d - Średnia skorygowana o wiek, rejon geograficzny oraz objętość mózgu w 24. tygodniu.

Analiza w podgrupach – obecność zmian gadolino-zależnych

W odniesieniu do przyrostu objętości zmian w sekwencji T2 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść OKR zarówno w podgrupie chorych ze zmianami gadolino-zależnymi jak i w podgrupie bez tych zmian.

Stosowanie OKR w porównaniu do BSC przyczyniało się do istotnej statystycznie redukcji atrofii mózgu w podgrupie chorych bez zmian gadolino-zależnych (wnioskodawca konkluduje, że odnotowany brak interakcji pomiędzy podgrupami, świadczy o tym, iż obserwowany efekt zdrowotny związany ze stosowaniem OKR jest stały, niezależnie od obecności zmian gadolinozależnych).

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – zmiany w obrazie MRI – analiza w podgrupach w zależności od występowania zmian gadolino-zależnych (ORATORIO)

Punkt końcowy	Gd	OKR		BSC		Różnica [95% CI]*	Interakcja
		N	Estymator [95% CI]	N	Estymator [95% CI]		
Δ objętości zmian T2 pomiędzy <i>baseline</i> a 120. tyg. ^a	+	127	bd	56	bd	0,859 [0,818; 0,901]	0,040
	-	335	bd	178	bd	0,913 [0,885; 0,943]	
Δ objętości całkowitej mózgu pomiędzy 24. tyg. a 120. tyg.	+	112	-1,208 [-1,444; -0,971]	44	-1,388 [-1,739; -1,038]	12,968 [-21,729; 34,441]	0,561
	-	294	-0,795 [-0,906; -0,683]	159	-1,001 [-1,152; -0,849]	20,579 [3,454; 34,567]	

Wszystkie różnice wyrażono w [%];
* Dane raportowane w publ kacji.
a – średnia geometryczna.
Δ – zmiana

Jakość życia

Ocena jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie komponenty fizycznej nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, zarówno w grupie OKR, jak i BSC zaobserwowano niewielkie pogorszenie wyniku pomiędzy po 120 tygodniach terapii względem wartości wyjściowych.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności – ocena jakości życia po 120 tyg. względem wartości wyjściowych (ORATORIO).

Punkt końcowy	Estymator [95% CI]		Różnica [95% CI]	p
	OKR	BSC		
SF-36 – komponenta fizyczna	-0,73 [-1,66; 0,19]	-1,11 [-2,39; 0,18]	0,38 [-1,05; 1,80]	0,6
SF-36 – komponenta psychiczna*	1,577	-1,483	3,060 [bd]	0,0006
MFIS*	-0,462	2,994	-3,456[bd]**	0,0091

Punkt końcowy	Estymator [95% CI]		Różnica [95% CI]	p
	OKR	BSC		
MFIS – podskala fizyczna	-0,842	0,798	-1,64 [bd]	0,0149
MFIS – podskala poznawcza	0,432	1,880	-1,448 [bd]	0,0380
MFIS – podskala psychosocjalna	-0,009	0,378	-0,387 [bd]	0,0411

Przedstawione parametry to skorygowane średnie.

* wyn k opublikowany w publikacji dodatkowej *de Seze 2017*

**Wnioskodawca w analizie podaje wynik „-2,532”, jednak według analityka Agencji prawidłowym jest wyn k przedstawiony powyżej

Opis zastosowanych skal

SF-36 – kwestionariusz oceny ogólnej jakości życia, kategorie podlegające ocenie są zgrupowane w dwie domeny: sprawność fizyczna i sprawność emocjonalna. Zakres skali 0–100 punktów, gdzie 0 to najgorsza jakość życia; 100 najlepsza).

MFIS - Skala ta jest narzędziem do ustalenia wpływu zmęczenia na trzy wymiary jakości życia: wpływu zmęczenia na funkcjonowanie fizyczne, wpływu zmęczenia na funkcje poznawcze, określające funkcje psychosocjalne. Zakres skali 0-84, gdzie wyższy wynik punktowy wskazuje na bardziej nasilony wpływ zmęczenia, a poprawę oznacza wyn k malejący.

Dodatkowe dane na temat jakości życia pochodzące z publikacji dodatkowych, pokazywały również wyniki samooceny funkcji psychicznych (wg kwestionariusza SF-36), a także dla zmęczenia, ocenianego kwestionariuszem MFIS, które to wskazują, że po 120 tygodniach terapii samoocena stanu pacjentów w ramieniu OKR uległa poprawie zarówno w przypadku oceny stanu psychicznego, jak i oceny zmęczenia (również w poszczególnych domenach, podczas gdy u chorych z grupy kontrolnej raportowano pogorszenie wyników).

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności –

Punkt końcowy	n/N (%)		OR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
	OKR	BSC			
Zaprzestanie leczenia ogółem	101/488 (21)	82/244 (34)	0,52 [0,37; 0,73]	8 [6; 17]	bd
Zaprzestanie leczenia z powodu braku skuteczności	21/488 (4)	27/244 (11)	0,36 [0,20; 0,65]	15 [10; 42]	bd

Zawarte w tabeli dane poufne nieudostępnione dla Agencji.

Powyższe dane poufne nieudostępnione dla Agencji, zawarte w tabeli 27. niniejszej analizy (tabela 16. str. 32 AKL wnioskodawcy) nie zostały zweryfikowane przez analityka Agencji.

Zaprzestanie leczenia

Zaprzestanie leczenia ogółem, jak również zaprzestanie terapii spowodowane brakiem skuteczności przypisanej terapii było znamienne statystycznie niższe w ramieniu OKR niż u chorych leczonych BSC.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności – zaprzestanie leczenia (ORATORIO)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
	OKR	BSC			
Zaprzestanie leczenia ogółem	101/488 (21)	82/244 (34)	0,52 [0,37; 0,73]	8 [6; 17]	bd
Zaprzestanie leczenia z powodu braku skuteczności	21/488 (4)	27/244 (11)	0,36 [0,20; 0,65]	15 [10; 42]	bd

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu ORATORIO istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów doświadczał co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE) w grupie OKR w porównaniu z grupą BSC, jednakże liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat była zbliżona w obu grupach (260,5 [252,2; 269,1] vs 267,0 [254,7; 279,8], p = NS). Częstość występowania AE nie wzrastała po podaniu kolejnych dawek leku.

Również pacjenci leczeni OKR istotnie częściej doświadczali wszystkich oraz łagodnych zdarzeń związanych z infuzją, a także AE prowadzących do modyfikacji częstości lub przerwania infuzji. Nie raportowano istotnych różnic między grupami w zakresie: AE prowadzących do przerwania leczenia, odsetka zgonów, umiarkowanych i ciężkich zdarzeń związanych z infuzją, reakcji związane z infuzją prowadzące do przerwania terapii i poważnych AE (SAE) ogółem.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności – AE ogółem (ORATORIO)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	p*
	OKR	BSC			
AE ogółem	462/486 (95%)	215/239 (90%)	2,15 [1,19; 3,87]	NNH = 19 [10; 119]	bd
AE prowadzące do przerwania leczenia	20/486 (4%)	8/239 (3%)	1,24 [0,54; 2,86]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
Zgon	4/486 (1%)	1/239 (0,4%)	1,98 [0,22; 17,77]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
Zdarzenia związane z infuzją	194/486 (40%)	61/239 (26%)	1,94 [1,38; 2,73]	NNH = 6 [4; 13]	bd
-łagodne	129/486 (27%)	38/239 (16%)	1,91 [1,28; 2,85]	NNH = 9 [5; 21]	bd
-umiarkowane	59/486 (12%)	19/239 (8%)	1,60 [0,93; 2,75]	0,04 [-0,003; 0,09]	bd
-ciężkie	6/486 (1%)	4/239 (2%)	0,73 [0,21; 2,63]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Reakcje związane z infuzją prowadzące do przerwania terapii	2/486 (0,4%)	0/239 (0)	2,47 [0,12; 51,69]	0,004 [-0,004; 0,013]	bd
AE prowadzące do modyfikacji częstości infuzji lub przerwania infuzji	47/486 (10%)	12/239 (5%)	2,03 [1,05; 3,89]	NNH = 21 [11; 120]	bd
SAE ogółem	99/486 (20%)	53/239 (22%)	0,90 [0,62; 1,31]	-0,02 [-0,08; 0,05]	bd

* – dane raportowane w publikacji

Raportowano 4 zgony w grupie OKR z powodu: zatorowości płucnej, zapalenia płuc, raka trzustki oraz aspiracyjnego zapalenia płuc oraz 1 zgon z powodu wypadku drogowego w grupie BSC.

Zdarzenia niepożądane z podziałem na zdarzenia

Dla większości zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, poza infekcjami górnych dróg oddechowych, które istotnie częściej występowały w grupie OKR oraz depresją i zmęczeniem które istotnie rzadziej raportowano w grupie OKR. Wnioskodawca wskazuje na istotność statystyczną w przypadku „opryszczkowego zapalenia jamy ustnej” (występujące częściej w grupie OKR), jednak w opinii analityka wartość OR jest nieistotna statystycznie.

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności – AE z podziałem na zdarzenia (ORATORIO)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	p*
	OKR	BSC			
Nowotwory ogółem	11/486 (2%)	2/239 (1%)	2,74 [0,6; 12,48]	0,01 [-0,003; 0,03]	bd
Rak piersi	4/486 (1%)	0/239 (0%)	4,47 [0,24; 83,32]	0,01 [-0,002; 0,02]	bd
Rak podstawno-komórkowy	3/486 (1%)	1/239 (0,4%)	1,48 [0,15; 14,29]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Rak szyjki macicy	0/486 (0%)	1/239 (0,4%)	0,16 [0,01; 4,03]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Anaplastyczny chłoniak wielkomórkowy	1/486 (0,2%)	0/239 (0%)	1,48 [0,06; 36,46]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Rak trzonu macicy	1/486 (0,2%)	0/239 (0%)	1,48 [0,06; 36,46]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Złośliwy włóknisty mięsak histiocytarny	1/486 (0,2%)	0/239 (0%)	1,48 [0,06; 36,46]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Przerzutowy rak trzustki	1/486 (0,2%)	0/239 (0%)	1,48 [0,06; 36,46]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Infekcje ogółem	347/486 (71%)	167/239 (70%)	1,08 [0,77; 1,51]	0,02 [-0,06; 0,09]	bd
Ciężkie infekcje	30/486 (6%)	14/239 (6%)	1,06 [0,55; 2,03]	0,003 [-0,03; 0,04]	bd
Nieciężkie infekcje wymagające zast. dożylnych leków przeciwbzap.	37/486 (8%)	21/239 (9%)	0,86 [0,49; 1,50]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Reakcje zw. z infuzją prowadzące do przerwania terapii	2/486 (0,4%)	0/239 (0)	2,47 [0,12; 51,69]	0,004 [-0,004; 0,01]	bd
Infekcje spowodowane wirusem <i>Herpes</i> ogółem	23/486 (5%)	8/239 (3%)	1,43 [0,63; 3,26]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej	11/486 (2%)	1/239 (0,4%)	5,51 [0,71; 42,94]	NNH = 54 [29; 344]	bd
Zapalenie nosogardzieli	110/486 (23%)	65/239 (27%)	0,78 [0,55; 1,12]	-0,05 [-0,11; 0,02]	bd
Infekcja dróg moczowych	96/486 (20%)	54/239 (23%)	0,84 [0,58; 1,23]	-0,03 [-0,09; 0,04]	bd
Ból głowy	65/486 (13%)	33/239 (14%)	0,96 [0,61; 1,51]	-0,004 [-0,06; 0,05]	bd
Ból pleców	59/486 (12%)	36/239 (15%)	0,78 [0,50; 1,22]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd
Grypa	56/486 (12%)	21/239 (9%)	1,35 [0,80; 2,29]	0,03 [-0,02; 0,07]	bd
Infekcja górnych d. oddechowych	53/486 (11%)	14/239 (6%)	1,97 [1,07; 3,62]	NNH = 19 [10; 102]	bd

Punkt końcowy	n/N (%)		OR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	p*
	OKR	BSC			
Depresja	37/486 (8%)	30/239 (13%)	0,57 [0,35; 0,95]	NNT = 21 [11; 819]	bd
Ból kończyn	33/486 (7%)	25/239 (11%)	0,62 [0,36; 1,07]	-0,04 [-0,08; 0,01]	bd
Zmęczenie	27/486 (6%)	24/239 (10%)	0,53 [0,30; 0,93]	NNT = 23 [12; 604]	bd

* – dane raportowane w publikacji

Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji oraz szczegółowe zestawienie poszczególnych rodzajów zdarzeń spełniających kryteria SAE zaprezentowano w Aneksie B.2 AKL wnioskodawcy.

W ramach AKL wnioskodawca w poszerzonej analizie bezpieczeństwa przedstawił również wyniki analiz łącznych dotyczących bezpieczeństwa terapii OKR u pacjentów z MS, zarówno w postaci pierwotnie postępującej, jak i rzutowo-remisyjnej z publikacji spoza przeglądu systematycznego. Wyniki te przedstawione są w rozdziale 5.2. na stronach 36-37.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

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

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ocrevus

Według ChPL Ocrevus do bardzo częstych (>1/10) reakcji niepożądanych należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła, grypa, zmniejszone stężenie immunoglobuliny M we krwi oraz reakcje związane z wlewem.

Do zdarzeń występujących często (1/100 do < 1/10) należą: 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 oraz neutropenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania zawarte ChPL Ocrevus 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 do odróżnienia od objawów reakcji związanych z wlewem. Reakcja nadwrażliwości może rozwinąć się w trakcie każdego podania wlewu, chociaż zazwyczaj nie występuje 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.

Zakażenie

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

lecniczego, ponieważ pacjenci z ciężkim obniżeniem odporności (np. z limfopenią, neutropenią, hipogammaglobulinemią) nie powinni być leczeni.

Całkowity odsetek pacjentów, u których wystąpiło ciężkie zakażenie był podobny, jak po podaniu produktów porównywanych w badaniu. Częstość występowania zakażeń stopnia 4. (zagrożających życiu) i stopnia 5. (śmiertelnych) była niska we wszystkich grupach poddanych leczeniu, jednak w przypadku PPMS częstość występowania zakażeń zagrożających życiu (1,6% w porównaniu z 0,4%) i śmiertelnych (0,6% w porównaniu z 0%) była większa po zastosowaniu produktu Ocrevus niż placebo. Wszystkie zakażenia zagrożające życiu ustąpiły bez konieczności zaprzestania podawania okrelizumabu.

W PPMS pacjenci z trudnościami w przełykaniu podlegają wyższemu ryzyku aspiracyjnego zapalenia płuc. Leczenie produktem Ocrevus może dodatkowo zwiększać ryzyko ciężkiego zapalenia płuc u tych pacjentów. Lekarze powinni podjąć niezwłoczne działania w przypadku pacjentów z objawami zapalenia płuc.

- Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia:

Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML), ponieważ zakażenie wirusem Johna Cunninghama powodującym PML obserwowano u pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 i innymi lekami stosowanymi w stwardnieniu rozsianym i było ono związane z czynnikami ryzyka (np. populacja pacjentów, terapia wielolekowa lekami immunosupresyjnymi). W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Ocrevus, jeżeli rozpoznanie PML zostanie potwierdzone, leczenie należy przerwać i nie wznowiać.

- Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B:

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (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 nie należy leczyć produktem leczniczym Ocrevus. Pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych, nosiciele HBV należy skonsultować przez specjalistów chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia.

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 w dniu 23.05.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Ocrevus na stronach: URPL, EMA, FDA, MHRA i WHO, w wyniku przeszukania nie zidentyfikowano żadnych ostrzeżeń.

W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji, przeprowadzonego w dniu 18.12.2018 r., nie odnaleziono żadnych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących OKR na stronach URPL, FDA oraz EMA.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ocrevus u dorosłych pacjentów z PPMS, z poziomem niesprawności ocenionym na 3 do 6,5 pkt. w skali EDSS, czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, a także z obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej tj. ≥ 1 ognisko wzmacniające się po gadolinie lub ≥ 1 nowe lub powiększające ognisko T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania. Obecnie brak jest skutecznej terapii PPMS, z tego względu jako komparator główny w analizie klinicznej wnioskodawcy przyjęto BSC rozumiany jako najlepsza dostępna terapia podtrzymująca, które w warunkach badań klinicznych odpowiada grupie placebo.

Ograniczeniem analizy jest dostępność tylko jednego badania RCT oraz brak badań dla oceny efektywności rzeczywistej. Włączone do analizy badanie ORATORIO jest badaniem o niskim ryzyku błędu w zakresie większości ocenianych punktów, wg oceny wnioskodawcy jak i analityków Agencji, jedynym obszarem o niejasnym ryzyku jest punkt „niekompletne dane na temat efektów”.

Do głównych ograniczeń badania ORATORIO należy zaliczyć inny zastosowany sposób podaży leku niż we wskazaniu rejestracyjnym. W badaniu pacjenci każdą kolejną dawkę otrzymywali w dwóch infuzjach po 300 mg podawanych co 2 tygodnie, natomiast zgodnie z zapisami w ChPL tylko dawka początkowa powinna być podawana w dwóch infuzjach po 300 mg w odstępie 2-tygodniowym, podczas gdy kolejne dawki 600 mg leku podawać należy co 24 tygodnie w pojedynczej infuzji, w celu ograniczenia całkowitej liczby podań wlewów i reakcji z nimi związanych.

W wyniku wyszukiwania zarówno wnioskodawca jak i analitycy Agencji nie odnaleźli opublikowanych przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania OKR w leczeniu PPMS.

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 tekstową w plikach elektronicznych analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena opłacalności produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab, OKR) u dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS, *Primary Progressive Multiple Sclerosis*), z poziomem niesprawności EDSS wynoszącym 3 do 6,5 pkt., czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, a także z cechami radiologicznymi charakterystycznymi dla aktywności zapalnej (≥ 1 ognisko gadolinozależne lub ≥ 1 nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania MRI).

W ramach analizy dokonano porównania terapii z zastosowaniem OKR z BSC.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo przeprowadzono obliczenia z perspektywy społecznej, jako że MS generuje znaczące koszty pośrednie, które zostały oszacowane w opublikowanych badaniach. Wszystkie wydatki związane bezpośrednio z procesem leczenia choroby (koszty leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty 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).

Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

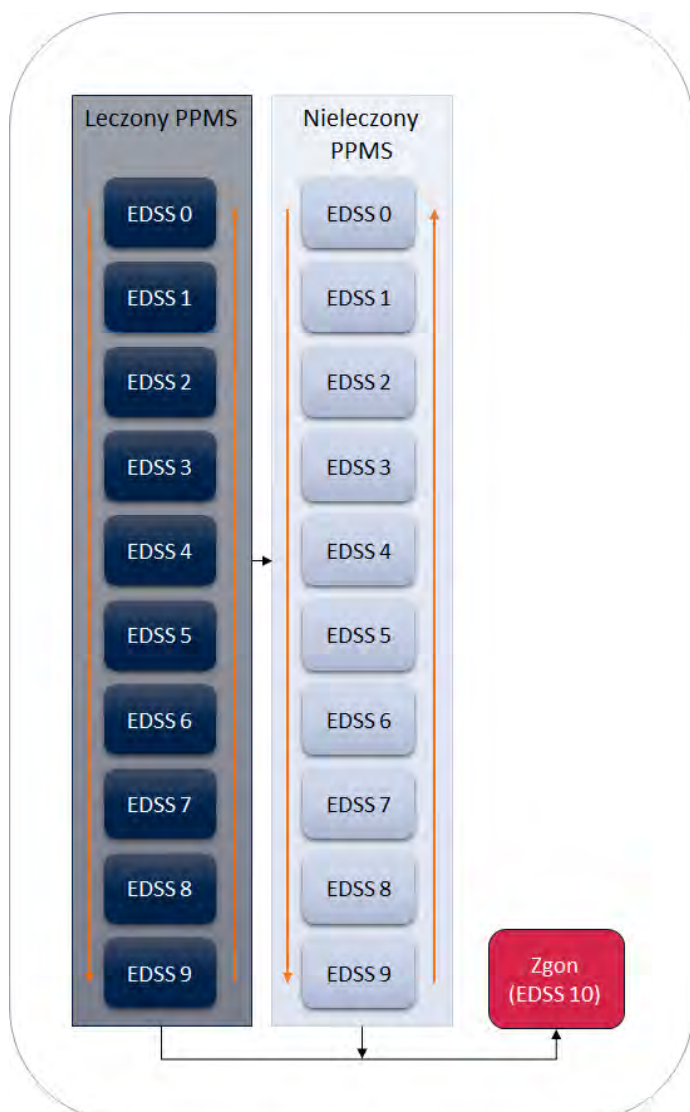
W analizie zastosowano kohortowy model Markowa, umożliwiający przeprowadzenie analizy w dożywotnim horyzoncie czasowym, w cyklach rocznych. Stany zdrowia odzwierciedlają klasyfikację choroby i stopień zaawansowania niesprawności. Do zasadniczych objawów klinicznych w MS zaliczamy nasilenie objawów (określane jako rzut) oraz postępującą niesprawność. Ze względu na istotny wpływ na jakość życia pacjentów z PPMS uwzględniono dodatkowo dwa zdarzenia: obniżenie sprawności kończyn górnych oraz zmęczenie.

W modelu uwzględniono następujące zdarzenia: progresja choroby, obniżenie sprawności kończyn górnych, zmęczenie, zgon, przerywanie terapii oraz zdarzenia niepożądane.

Progresja choroby jest mierzona z zastosowaniem skali EDSS. W modelu stany są zdefiniowane zgodnie z tą skalą, z uwzględnieniem 10 stanów (EDSS 0–9). Skala EDSS umożliwia określenie stopnia niesprawności z dokładnością do 0,5 punktu, jednak w modelu ograniczono się do wartości całkowitych w celu zachowania spójności z dostępnymi danymi.

Pacjenci wchodzą do modelu w jednym ze stanów EDSS. W każdym rocznym cyklu modelu pacjenci mogą: zmienić stan EDSS, przerwać leczenie lub przejść do stanu „zgon”.

Struktura modelu



Prawdopodobieństwo zmiany stanu EDSS (progresja niesprawności) określone zostało w oparciu o dane dot. naturalnego przebiegu choroby (tempo progresji choroby u pacjentów niestosujących terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT, *Disease Modifying Therapy*)). Założono, że stosowanie terapii spowalnia progresję choroby i zmniejsza częstość występowania dysfunkcji kończyn górnych i zmęczenia, poprzez zaadaptowanie danych o efektywności terapii do danych o naturalnym przebiegu choroby. Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego osiągnięcie przez pacjentów z PPMS stanu EDSS 8 uwzględniono w modelu jako moment przerwania leczenia, dodatkowo uwzględniono również dane dotyczące przerywania terapii z badania klinicznego (np. z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych). W modelu uwzględniono również wpływ występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem OKR na koszty i użyteczność. Śmiertelność modelowano w zależności od stanów EDSS i założono brak bezpośredniego wpływu stosowanej terapii na redukcję śmiertelności. Ze względu na wpływ terapii na zmniejszenie tempa progresji, występuje pośredni wpływ stosowanej interwencji na śmiertelność jako, że śmiertelność jest zależna od stanu EDSS.

Każdy stan EDSS jest związany z kosztem i użytecznością stanu zdrowia. Ponadto przypisano również spadki użyteczności innym zdarzeniom, tj. obniżeniu sprawności kończyn górnych i zmęczeniu.

Pacjenci w modelu mogą zmieniać stany EDSS zarówno „do przodu”, tj. ze zwiększeniem poziomu niesprawności jak i „do tyłu” tj. ze zmniejszeniem poziomu niesprawności. Prawdopodobieństwa przejść pacjentów pomiędzy stanami EDSS wynikają z dostępnych danych o naturalnym przebiegu choroby. Pokazują one, że u chorych z PPMS może nastąpić poprawa w zakresie stopnia nasilenia objawów.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące wpływu stosowanej interwencji na przebieg choroby określono na podstawie badania klinicznego ORATORIO, w oparciu o które wyznaczono współczynniki hazardu względnego dla progresji niesprawności i ryzyka względnego dla zmęczenia w celu porównania ocenianej interwencji (OKR) względem BSC. Ze względu na brak danych wskazujących na zmniejszanie się efektów terapeutycznych OKR w czasie założono, że skuteczność terapii jest stała w czasie.

Uwzględnione koszty

Koszty leków

Koszty OKR uzyskano od podmiotu odpowiedzialnego.

Koszty monitorowania terapii

Przyjęto, że koszty monitorowania terapii OKR będą na tym samym poziomie co koszty monitorowania terapii w RRMS w ramach programów lekowych B.29 i B.46. Koszty monitorowania terapii określono na podstawie zarządzenia Nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ.

Przyjęto, że w ramieniu BSC nie ma kosztów związanych z monitorowaniem terapii, co jest założeniem konserwatywnym. Uznano, że wszystkie koszty monitorowania mieszczą się w kosztach stanów zdrowia.

Koszty podania leków

Dawkowanie produktu leczniczego Ocrevus przyjęto zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego:

- dawka początkowa: 600 mg w 2 oddzielnych infuzjach dożylnych po 300 mg w odstępie 2 tygodni,
- kolejne dawki: pojedyncza infuzja 600 mg co 6 miesięcy.

Dodatkowo w celu zmniejszenia częstotliwości i nasilenia reakcji związanych z wlewem, przed każdą dawką konieczne jest zastosowanie dwóch następujących schematów premedykacji:

- 100 mg metyloprednizolonu (lub jego odpowiednika) i.v., około 30 minut przed każdą infuzją produktu leczniczego Ocrevus,
- lek antyhistaminowy na około 30–60 minut przed każdą infuzją produktu leczniczego Ocrevus.

Założono, że podanie OKR będzie odbywać się w ramach hospitalizacji jednodniowej. Przyjęto przy tym, że koszt premedykacji związanej z podaniem OKR będzie rozliczany w ramach hospitalizacji.

Koszty podania leków określono na podstawie zarządzenia Nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ. Zestawienie kosztów jednostkowych uwzględnionych świadczeń oraz rocznych kosztów podania zaprezentowano w poniższych tabelach.

Koszty stanów zdrowia

Wnioskodawca odnalazł 4 polskie badania kosztowe, na podstawie których możliwe było określenie kosztów niesprawności dla chorych z MS: Orlewska 2005, opracowanie AOTMiT z roku 2007, Szmurło 2014 oraz Selmaj 2017. Finalnie w analizie uwzględniono dane z dwóch najnowszych spośród odnalezionych prac, odrzucono natomiast dwa pozostałe opracowania. Roczne koszty niesprawności obliczone na podstawie Selmaj 2017 wykorzystano w wariantcie podstawowym analizy, zaś w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem wartości oszacowanych na podstawie pracy Szmurło 2014. Zdaniem wnioskodawcy, za wykorzystaniem w analizie podstawowej badania Selmaj 2017 przemawia fakt, że zużycie zasobów przez chorych z MS zostało określone bezpośrednio na podstawie danych od polskich pacjentów, zaś praca Szmurło 2014 opiera się na danych pacjentów z rejestru z Czech. Ponadto w badaniu Selmaj 2017 koszty określono na podstawie danych o kosztach jednostkowych aktualnych na rok 2015, a więc ich dostosowanie do cen obecnych jest obarczone niższym ryzykiem niedoszacowania lub przeszacowania finalnych wartości.

Koszty zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane i ich częstości występowania określono w oparciu o dane z publikacji Montalban 2017 raportującej wyniki badania klinicznego ORATORIO.

W celu określenia kosztów leczenia przyjęto konserwatywnie, że leczenie zapalenia nosogardzieli oraz zakażenia dróg moczowych wiąże się z hospitalizacją pacjenta. Hospitalizacje wyceniono zgodnie z Zarządzeniem 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ. W przypadku reakcji w miejscu wkłucia założono leczenie ambulatoryjne ze

względu na łagodniejszy charakter zdarzenia (około 97% przypadków w stopniu nasilenia łagodnym lub umiarkowanym). Koszt wizyty ambulatoryjnej określono na podstawie Zarządzenia 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych z badania klinicznego ORATORIO oraz wyników przeprowadzonego systematycznego przeszukania bazy PubMed (analiza wrażliwości).

Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonej analizy, w której wykazano istotny statystycznie wpływ zmęczenia oraz dla stanów EDSS 5 i wyższych obniżenia sprawności kończyn górnych na wartości użyteczności pacjentów z PPMS, zdecydowano w ramach analizy podstawowej przyjąć w modelu dane otrzymane z badania klinicznego ORATORIO. Pozwoliło to na uwzględnienie efektywności OKR względem BSC w punktach końcowych: 20% pogorszenie wyniku w 9HPT oraz uzyskanie co najmniej 38 punktów w MFIS, dla których wykazano znamienne statystycznie przewagę ocenianej interwencji.

W ramach analizy wrażliwości rozważono brak uwzględnienia spadków użyteczności związanych z obniżeniem sprawności kończyn górnych dla stanów EDSS 5 i wyżej oraz zmęczenia (Wariant 4).

W modelu uwzględniono również spadek użyteczności związany z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz w analizie z perspektywy społecznej uwzględniono wpływ niesprawności pacjentów z MS na jakość życia ich opiekunów (dane z analizy ekonomicznej daclizumabu dla NICE)

Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ

Parametr	OKR z RSS / bez RSS	BSC z RSS / bez RSS
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	6,863	5,982
Efekt inkrementalny [QALY]	0,881	
ICUR [zł/QALY]		

Wyniki z uwzględnieniem RSS

Średnie koszty leczenia jednego pacjenta wyniosły [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC. Oszacowana różnica w kosztach między OKR oraz BSC wyniosła [redacted] ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wyniosł [redacted]

Wyniki przy braku uwzględniania RSS

Średnie koszty leczenia jednego pacjenta wyniosły [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC. Oszacowana różnica w kosztach między OKR oraz BSC wyniosła [redacted] ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wyniosł [redacted]

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna

Parametr	OKR z RSS / bez RSS	BSC z RSS / bez RSS
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	6,863	5,982

Parametr	OKR z RSS / bez RSS	BSC z RSS / bez RSS
Efekt inkrementalny [QALY]	0,881	
ICUR [zł/QALY]		

Wyniki z uwzględnieniem RSS

Średnie koszty leczenia jednego pacjenta wyniosły [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC. Oszacowana różnica w kosztach między OKR oraz BSC wyniosła [redacted]. ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wyniósł [redacted].

Wyniki przy braku uwzględniania RSS

Średnie koszty leczenia jednego pacjenta wyniosły [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC. Oszacowana różnica w kosztach między OKR oraz BSC wyniosła [redacted]. ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wyniósł [redacted].

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa społeczna

Parametr	OKR z RSS / bez RSS	BSC z RSS / bez RSS
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt [QALY]	6,273	5,330
Efekt inkrementalny [QALY]	0,943	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	

Wyniki z uwzględnieniem RSS

Średnie koszty leczenia jednego pacjenta wyniosły [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC. Oszacowana różnica w kosztach między OKR oraz BSC wyniosła [redacted]. ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wyniósł [redacted].

Wyniki przy braku uwzględniania RSS

Średnie koszty leczenia jednego pacjenta wyniosły [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC. Oszacowana różnica w kosztach między OKR oraz BSC wyniosła [redacted]. ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wyniósł [redacted].

Wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku do 50 lat ze stwierdzoną aktywnością zapalną

W przypadku perspektywy NFZ średnie koszty leczenia jednego pacjenta wyniosły [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC w wariantcie bez uwzględnienia RSS. ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wyniósł [redacted] w wariantcie z RSS i [redacted] w wariantcie bez RSS.

Tabela 34. Wyniki subpopulacja pacjentów z aktywnością zapalną, w wieku ≤ 50 lat – perspektywa NFZ

Parametr	OKR z RSS / bez RSS	BSC z RSS / bez RSS
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt [QALY]	7,274	5,653
Efekt inkrementalny [QALY]	1,621	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	

W przypadku perspektywy wspólnej, średnie koszty leczenia jednego pacjenta wyniosły [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

bez uwzględnienia RSS. ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wyniósł [redacted] w wariancie z RSS i [redacted] w wariancie bez RSS.

Tabela 35. Wyniki subpopulacja pacjentów z aktywnością zapalną, w wieku ≤ 50 lat – perspektywa wspólna

Parametr	OKR z RSS / bez RSS	BSC z RSS / bez RSS
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt [QALY]	7,274	5,653
Efekt inkrementalny [QALY]	1,621	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	

W przypadku perspektywy społecznej średnie koszty leczenia jednego pacjenta wyniosły [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC w wariancie bez uwzględnienia RSS. ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wyniósł [redacted] w wariancie z RSS i [redacted] w wariancie bez RSS.

Tabela 36. Wyniki subpopulacja pacjentów z aktywnością zapalną, w wieku ≤ 50 lat – perspektywa społeczna

Parametr	OKR z RSS / bez RSS	BSC z RSS / bez RSS
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt [QALY]	6,722	4,972
Efekt inkrementalny [QALY]	1,750	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	

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, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- W perspektywie NFZ, z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS - [redacted]
- W perspektywie wspólnej, z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS - [redacted]
- W perspektywie społecznej, z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS – [redacted]
- W subpopulacji pacjentów z aktywnością zapalną, w wieku ≤ 50 lat:
 - w perspektywie NFZ z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS – [redacted]
 - w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS – [redacted]
 - w perspektywie społecznej z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS – [redacted]

Oszacowane wartości progowe są **niższe** od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z faktem zidentyfikowania badania randomizowane porównującego bezpośrednio OKR i BSC, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

¹ 139 953 PLN/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza probabilistyczna

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów określających strukturę (np. dla początkowego rozkładu między stanami EDSS, macierz przejść w ramach PPMS), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla parametrów związanych z efektywnością (CDP24) oraz mnożników dla śmiertelności przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (przerywanie terapii) przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład normalny z uwzględnieniem dekompozycji Cholesky'ego, w zależności od przyjętych danych w modelu i stanu EDSS;

dla parametrów kosztowych związanych z stanami EDSS przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględni sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;

Analiza jednokierunkowa

Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wartości parametrów uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Zmiany parametru (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
2	Horyzont czasowy (dożywni)	26 lat	W celu spełnienia wytycznych AOTMiT w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywny horyzont czasowy, będący medianą przeżycia w ramieniu interwencji ocenianej.
3a	Użyteczności stanów EDSS (ORATORIO)	Badanie Orme 2007	W celu zbadania wpływu użyteczności na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant minimalnych i maksymalnych różnic, a także użyteczności wyznaczone na podstawie polskich danych (Selmaj 2017) oraz dane z badania Orme 2007.
3b		Selmaj 2017	
3c		Wariant minimalny	
3d		Wariant maksymalny	
4	Spadek użyteczności związany z obniżeniem sprawności kończyn górnych oraz zmęczeniem	Brak wpływu tych zdarzeń na użyteczności	W celu zbadania wpływu na wyniki analizy uwzględnienia w modelu zdarzeń: obniżenia sprawności kończyn górnych (EDSS ≥ 5) i zmęczenia przetestowano scenariusz, w którym przyjęto brak wpływu wystąpienia tych zdarzeń na użyteczności stanów zdrowia pacjentów z PPMS.
5	Spadek użyteczności stanu zdrowia opiekunów (uwzględnione)	Nieuwzględnione	Analiza wpływu uwzględnienia spadku użyteczności opiekunów pacjentów na wyniki analizy z perspektywy społecznej
6a	Efektywność terapii – CDP24 (wariant średnia)	Wariant minimalny	W celu zbadania wpływu efektywności terapii na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant minimalny i maksymalny (dolny i górny kraniec przedziału ufności).
6b		Wariant maksymalny	
7	Koszty stanów zdrowia (Selmaj 2017)	Szurlo 2014	Ze względu na zidentyfikowanie dwóch wiarygodnych badań kosztowych dla MS, w ramach analizy wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
			testowano wpływ przyjęcia alternatywnych danych na wyniki analizy.
8	Zdarzenia niepożądane (uwzględnione)	Nieuwzględnione koszty i spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych dla OKR	W badaniach klinicznych większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny. W konsekwencji koszty i spadki użyteczności z nimi związane są znikome w stosunku do innych kategorii kosztowych. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych dla OKR.

Brak uwag analityka odnośnie oszacowań zakresów parametrów testowanych w analizie wrażliwości.

Największy wpływ na zmianę współczynnika ICUR miał parametr „Efektywność terapii – CDP24”, w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant minimalny i maksymalny wartości HR (dolny i górny kraniec przedziału ufności, tj. 0,58 i 0,98). Przyjęcie wariantu minimalnego skutkowało obniżeniem wartości współczynnika ICUR, natomiast przyjęcie wariantu maksymalnego jego wzrostem.

W żadnym ze scenariuszy nie zachodzi zmiana wnioskowania, ICUR jest wyższy od progu opłacalności w każdym ze scenariuszy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

We wszystkich trzech rozpatrywanych perspektywach, zarówno w przypadku uwzględnienia RSS jak i w przypadku braku RSS 0% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności, co znaczy, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem OKR jest bardziej opłacalna od BSC.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni
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
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Brak zastrzeżeń analityka do wybranej techniki analitycznej, wyboru komparatorów, długości horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych.

Elementy analizy zostały dobrze uzasadnione, nie pominięto danych mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki analiz.

W opinii analityka konstrukcja modelu była prawidłowa.

Jednocześnie, interpretując wyniki niniejszej analizy ekonomicznej należy mieć na uwadze kilka aspektów:

- Zgodność populacji z badania ORATORIO z potencjalną populacją polskich pacjentów chorych na PPMS włączanych do programu lekowego. Średni wiek dla tych dwóch populacji może się różnić.
- Wpływ wielkości parametru HR odnośnie progresji niepełnosprawności na wysokość współczynnika ICUR – w analizie wrażliwości ten parametr miał największy wpływ na wahania wysokości współczynnika ICUR.
- Ekstrapolację wyników skuteczności klinicznej z ok. 3 lat w badaniu ORATORIO na horyzont 56 lat w analizie ekonomicznej (tj. dożywni).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W opinii Agencji wnioskodawca przyjął poprawne wartości dla kluczowych założeń modelu, tj. dotyczących różnicy efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia i najważniejszych kosztów. Analitycy nie zidentyfikowali alternatywnych danych. Brak uwag Agencji do zasadności, aktualności, wiarygodności, poprawności doboru i poprawności ekstrakcji danych wejściowych.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację:

- **Wewnętrzną**, poprzez systematyczne testowanie modelu. 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.
- **Konwergencji**, poprzez porównanie wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu. Wnioski opisano w rozdziale 4.4.

Przeprowadzenie walidacji **zewnętrznej** nie było możliwe, gdyż nie zidentyfikowano badań, które pozwoliły na ocenę zgodności wyników z modelu oraz danych empirycznych.

Nie zidentyfikowano błędów w obliczeniach wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (komunikat Prezesa AOTMiT z dn. 31.10.2018 r. opublikowany na stronie http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf), analityk Agencji dokonał przeliczenia cen progowych stosownie do obowiązującego progu opłacalności, tj. 139 953 zł/QALY. Zaktualizowane ceny progowe zamieszczono w Rozdz. 5.2.2 niniejszej analizy weryfikacyjnej.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników (zidentyfikowano jedynie jeden błąd w obliczeniach). Ponadto, nie zaszły istotne zmiany w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych w tym zakresie.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł 2 analizy ekonomiczne: Suh 2016 i CADTH 2018. Wyniki i założenia analizy Suh 2016 zaprezentowane zostały jedynie w formie abstraktu, brak jest zatem możliwości porównania jej metodyki z założeniami niniejszej analizy i wyjaśnienia przyczyn różnic w wynikach. Wynik analizy wydaje się nierealistycznie wysoki, w tym kontekście wyniki niniejszej analizy mają charakter konserwatywny. Struktura modelu oraz większość danych wejściowych w analizie CADTH 2018 jest taka sama jak w niniejszej analizie.

W celu przeprowadzenia porównania dostosowano model do założeń kanadyjskiej analizy: przyjęto stopę dyskontową 1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych; uwzględniono przerywanie terapii, gdy EDSS ≥ 7 oraz nie uwzględniono wpływu obniżenia sprawności kończyn górnych oraz zmęczenia na jakość życia i przyjęto użyteczności zgodne z analizą CADTH 2018 (na podstawie ORATORIO oraz Orme 2007). Wyniki otrzymane w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie (po dostosowaniu założeń) są zbliżone do wartości raportowanych w odnalezionej publikacji.

Analitik odnalazł dodatkową analizę ekonomiczną opublikowaną po złożeniu wniosku refundacyjnego, tj. Zimmermann 2018. Analiza wykazała brak efektywności kosztowej okrelizumabu w PPMS w porównaniu z BSC, przy jednoczesnej różnicy 0,58 QALY na korzyść OCR (2,75 vs 3,33). W analizie wrażliwości największy wpływ na wysokość współczynnika ICUR miały parametry dotyczące ryzyka względnego progresji i koszt leku.

6. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej AWB jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) związanych z finansowaniem okrelizumabu (preparat Ocrevus) w terapii dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (z rozpoznaniem opartym na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald), z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 pkt w skali EDSS, czasem trwania od pierwszych objawów choroby nie dłuższym niż 15 lat oraz obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej. Założono, że okrelizumab będzie finansowany w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskodawca w swojej analizie uwzględnił perspektywę płatnika publicznego (NFZ), wspólną (NFZ + świadczeniobiorca) oraz dodatkowo społeczną², gdyż MS generuje znaczne koszty pośrednie.

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

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący przedstawia obecną sytuację, w której produkt leczniczy Ocrevus nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci leczeni są objawowo). Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której produkt leczniczy Ocrevus objęty jest finansowaniem w ramach nowo utworzonej odrębnej grupy limitowej w ramach programu lekowego.

AWB wnioskodawcy uwzględnia warianty skrajne (opisane w rozdz. 6.1.2. AWA) oraz analizę wrażliwości, w której testowano niepewne parametry analizy (rozdz. 2.9. i 3.6. 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 dorośli pacjenci z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (z rozpoznaniem opartym na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald), z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 pkt w skali EDSS, czasem trwania od pierwszych objawów choroby nie dłuższym niż 15 lat oraz z obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.

Jak wskazał wnioskodawca populację pacjentów z PPMS określono w oparciu o chorobowość MS oraz częstość występowania rozważanej postaci MS, które zostały wyznaczone na podstawie badań epidemiologicznych i odnalezionych publikacji (*Brola 2017, Brola 2017a, Rocznik demograficzny 2017*). W oszacowaniu wnioskodawcy uwzględniono odsetek pacjentów z niesprawnością w stopniu 3–6,5 w skali EDSS oraz odsetek pacjentów z aktywną chorobą w MRI określonych na podstawie odpowiedzi ekspertów. Ponadto, wnioskodawca konserwatywnie założył, że wszyscy pacjenci z PPMS z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 pkt w skali EDSS oraz obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej będą leczeni produktem leczniczym Ocrevus.

W celu określenia wpływu oszacowań (przyjętych przez wnioskodawcę na podstawie badania ankietowego) na obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę parametrów określonych na podstawie odsetków wskazywanych przez ankietowanych ekspertów. Ponadto, wnioskodawca zbadał wpływ odsetka chorych z niesprawnością w stopniu 3–6,5 oraz odsetka chorych z aktywną chorobą przyjmując w kolejnych wariantach obliczeń wartości minimalne i maksymalne spośród wartości podanych przez ekspertów. Największą zmianę liczby pacjentów z populacji docelowej zaobserwowano podczas obliczeń opartych na skrajnych wartościach odsetka pacjentów z aktywną chorobą w MRI – wartości te w analizie wnioskodawcy przyjęto do wyznaczenia odpowiednio minimalnego i maksymalnego oszacowania populacji docelowej.

Jednocześnie w AWB wnioskodawcy przeprowadzono dodatkowe obliczenia dla subpopulacji pacjentów w wieku poniżej 50 lat, gdyż otrzymane wyniki (z AKL i AE wnioskodawcy) wskazują, że ta grupa chorych odnosi największe korzyści kliniczne z terapii OKR wynikające ze skutecznego opóźnienia progresji utrwalonej niesprawności u tych pacjentów.

² Wszystkie wydatki związane bezpośrednio z procesem leczenia choroby (koszty leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty 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).

W celu oszacowania liczebności podgrupy pacjentów w wieku poniżej 50 lat wnioskodawca wykorzystał dane z publikacji Broła 2017a dotyczące wieku pacjentów objętych badaniem (średnia: 46,2; odchylenie standardowe: 13,6) oraz wieku, w którym zdiagnozowano u nich PPMS (średnia 44,6; odchylenie standardowe: 12,8). Zakładając, że wiek pacjentów ma rozkład normalny oszacowano, że 61,0% pacjentów z PPMS ma mniej niż 50 lat, zaś w populacji nowo diagnozowanych odsetek ten wynosi 66,3%.

Wnioskodawca przeprowadził prognozę rozpowszechnienia OKR w oparciu o dane o wykorzystaniu innych leków stosowanych w MS. W tym celu zestawiono ze sobą liczebność populacji stosującej terapie immunomodulujące z liczebnością populacji docelowej dla takich terapii.

Odsetek chorych potencjalnie leczonych okrelizumabem w horyzoncie czasowym analizy określono na 20,7% w roku 2019 oraz 24,8% w roku 2020, tj. na poziomie, jaki wynosi rozpowszechnienie terapii DMT stosowanych w RRMS w pierwszych latach ich refundacji.

Ponadto, wnioskodawca zdecydował się konserwatywnie uwzględnić szacowany współczynnik zapadalności na MS w roku 2020, a dla analizy w latach 2019–2020 przyjął upraszczające założenie o zerowej śmiertelności, przyjmując konserwatywnie, że liczba pacjentów z PPMS w roku 2020 jest sumą liczby pacjentów z PPMS z roku 2019 (chorobowość) i liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z MS w roku 2020.

Współczynnik zapadalności został wyznaczony w oparciu o publikację Broła 2017, w której prezentowano dane z lat 2010–2015.

Z uwagi na brak danych na temat niesprawności w momencie diagnozy PPMS w obliczeniach wnioskodawca konserwatywnie przyjął, że 100% nowo zdiagnozowanych pacjentów spełnia kryterium włączenia do programu lekowego dotyczące stopnia niesprawności. Analogicznie do powyższych obliczeń przeprowadzono oszacowanie populacji pacjentów w wieku poniżej 50 lat.

W obliczeniach w AWB wnioskodawcy przyjęto, że w roku 2019 pacjenci będą włączani do terapii w ramach programu lekowego równomiernie w ciągu roku, tj. zakładany poziom rozpowszechnienia osiągnięty zostanie na koniec grudnia. Analogicznie włączani będą nowo diagnozowani pacjenci w roku 2020 – kolejne terapie rozpoczynane będą w ten sposób, aby w grudniu osiągnąć prognozowaną liczbę pacjentów z PPMS zdiagnozowanych w tym roku.

W modelu uwzględniono zarówno bezpośrednio koszty medyczne, jak i koszty bezpośrednio niemedyczne oraz koszty pośrednie (w perspektywie społecznej), które są ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów, tj.:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty niesprawności,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Dawkowanie okrelizumabu przyjęto na podstawie ChPL Ocrevus.

Genę OKR uzyskano od wnioskodawcy. Założono, że w przypadku objęcia refundacją OKR lek finansowany będzie w ramach osobnej grupy limitowej. Koszty podania leków określono na podstawie zarządzenia Nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ³.

Pozostałe koszty zostały oszacowane wykorzystując dane i założenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy (szczegóły opisano w rozdziale 5. AWA i rozdziale 3.7. AE wnioskodawcy).

Przyjęto, że koszty monitorowania terapii OKR będą na tym samym poziomie, co koszty monitorowania terapii w RRMS w ramach programów lekowych B.29 i B.46. Koszty monitorowania terapii określono na podstawie zarządzenia Nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ⁴. W ramieniu BSC wnioskodawca założył, że nie ma kosztów związanych z monitorowaniem terapii, co jest założeniem konserwatywnym. Uznano, że wszystkie koszty monitorowania mieszczą się w kosztach stanów zdrowia.

Założono, że koszty premedykacji uwzględnione zostaną w ramach hospitalizacji.

Koszty niesprawności i zdarzeń niepożądanych szacowano na podstawie publikacji (*Selmaj 2017 i Montalban 2017*) i danych NFZ (szczegóły opisano w rozdziale 5.1.2 AWA).

³W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, jako źródło oszacowań kosztów monitorowania terapii podano Zarządzenie Prezesa NFZ 25/2018/DGL, przy czym cena w obu źródłach nie różni się.

⁴W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, jako źródło oszacowań kosztów monitorowania terapii podano Zarządzenie Prezesa NFZ 25/2018/DGL, przy czym cena w obu źródłach nie różni się.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (w tym pacjenci < 50 r.ż.)	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (bez względu na wiek)	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (w tym pacjenci < 50 r.ż.)	■	■
	■	■

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, w nawiasach zaprezentowano wyniki dla subpopulacji pacjentów < 50 r.ż.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ bez RSS		Perspektywa NFZ z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty pozostałe* [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln PLN]	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty pozostałe* [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty pozostałe* [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln PLN]	■	■	■	■

*koszty monitorowania, koszty podania leków, koszty stanów zdrowia i koszty zdarzeń niepożądanych

Wyniki AWB wnioskodawcy wykazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami w każdej analizowanej perspektywie. Wydatki z perspektywy NFZ wyniosą: ■ w I roku i ■ w II roku (z RSS odpowiednio ■ i ■).

Wydatki z perspektywy społecznej są niższe od wyników z perspektywy NFZ o mniej niż 1% i wynoszą: ■ w I roku i ■ w II roku finansowania (z RSS odpowiednio: ■ i ■) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Z uwagi na różnicę mniejszą niż 1% pomiędzy wydatkami inkrementalnymi z perspektywy NFZ a wydatkami inkrementalnymi z perspektywy społecznej, odstąpiono od prezentacji wyników z perspektywy społecznej w postaci tabelarycznej (szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 3. AWB wnioskodawcy).

Z uwagi na znikome różnice w kosztach inkrementalnych ■ między perspektywą NFZ a perspektywą wspólną (NFZ + świadczeniobiorca), odstąpiono od prezentacji wyników perspektywy wspólnej (wyniki dostępne są w rozdziale 3. AWB wnioskodawcy).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca przeprowadził prognozę rozpowszechnienia OKR w oparciu o dane o wykorzystaniu innych leków stosowanych w RRMS w pierwszych latach ich refundacji w Polsce, zestawiając ze sobą liczebność populacji stosującej terapie immunomodulujące z liczebnością populacji docelowej dla takich terapii. Należy mieć na uwadze, że preparat Ocrevus jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w PPMS i jego dynamika przejmowania rynku może się różnić od dynamiki przejmowanie rynku w przypadku już refundowanych leków immunomodulujących, które stosowane są w leczeniu RRMS.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane populacyjne posiadane przez NFZ dotyczą kodu ICD-10: G 35, który obejmuje również inne postaci SM, dlatego nie występowało do NFZ z prośbą o udostępnienie danych.
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 w ramach programu lekowego. Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Ocrevus miałby być dostępny w ramach nowo utworzonej grupy limitowej. Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy.

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

Kategoria odpłatności w analizie wnioskodawcy jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji).

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Ocrevus ma być dostępny w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej zgodnie art. 15 ustawy o refundacji. (Rozdział 3.1.2.3 AWA)

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.

Wnioskodawca nie odnalazł danych dotyczących faktycznego lub potencjalnego rozpowszechnienia preparatu Ocrevus w populacji pacjentów z PPMS. W związku z powyższym w AWB wnioskodawcy prognozę rozpowszechnienia OKR przeprowadzono w oparciu o dane o wykorzystaniu innych leków stosowanych w RRMS w pierwszych latach ich refundacji w Polsce, zestawiając ze sobą liczebność populacji stosującej terapie immunomodulujące z liczebnością populacji docelowej dla takich terapii. Należy mieć na uwadze, że preparat Ocrevus jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w PPMS i jego dynamika przejmowania rynku może się różnić od dynamiki przejmowania rynku w przypadku już refundowanych leków immunomodulujących, które stosowane są w leczeniu RRMS.

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości. Zakres testowanych parametrów uznano za wystarczający.

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT, natomiast dane kosztowe uwzględnione w analizie są zgodne z Obwieszczeniem MZ oraz komunikatem DGL NFZ aktualnym na dzień złożenia wniosku.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kosztowe wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym, ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.”
- „Liczebność populacji MS określono na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości MS w województwie świętokrzyskim. Wszystkie odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznych publikacje raportowały wskaźniki epidemiologiczne wyznaczone w oparciu o fragmentaryczne dane z niektórych regionów Polski – nie odnaleziono badań o zasięgu ogólnokrajowym. W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne oszacowanie na podstawie prognozy danych NFZ określających liczbę pacjentów z rozpoznaniem G35, którzy korzystali z jakichkolwiek świadczeń refundowanych przez NFZ w latach 2008–2016.”
- „W ocenie liczebności populacji docelowej wykorzystane dane uzyskane od ekspertów w badaniu ankietowym – dane te miały charakter subiektywnej oceny.”
- „Nie odnaleziono danych na temat faktycznego lub potencjalnego rozpowszechnienia okrelizumabu w populacji pacjentów z PPMS. W związku z tym zużycie OKR w populacji docelowej określono na podstawie danych o rozpowszechnieniu terapii immunomodulujących w leczeniu RRMS w pierwszych latach refundacji w Polsce.”
- „Przyjęty w analizie 2-letni horyzont czasowy nie obejmuje przedziału czasu koniecznego do osiągnięcia docelowego rozpowszechnienia OKR w populacji docelowej. Ustalenie równowagi rynkowej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji OKR, przewidywane na podstawie dynamiki zastosowania leków immunomodulujących w populacji pacjentów z RRMS, trwać może nawet kilkanaście lat. Przeprowadzenie analizy w tak długim horyzoncie czasowym wiązałoby się z uzyskaniem niewiarygodnych wyników ze względu na dynamicznie zmieniającą się sytuację na rynku świadczeń zdrowotnych.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ

Wariant	Rok	Perspektywa NFZ			
		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [mln PLN]			
		bez uwzględnienia RSS		z uwzględnieniem RSS	
		Łączne wydatki (+) / oszczędności (-)	w tym koszty refundacji Ocrevus	Łączne wydatki (+) / oszczędności (-)	w tym koszty refundacji Ocrevus
Analiza podstawowa	I				
	II				
E2 – wariant maksymalny w I roku	I				
	II				
B2 – wariant maksymalny w II roku	I				
	II				
B1 – wariant minimalny w I i II roku	I				
	II				

Największy wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego w I roku refundacji

Natomiast w II roku refundacji największy wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego

Scenariuszem minimalnym w I i II roku refundacji OKR jest

W przypadku perspektywy społecznej największy wzrost wydatków inkrementalnych

Natomiast najmniejszy wzrost wydatków inkrementalnych w perspektywie społecznej następuje

(szczegółowe wyniki – rozdział 3.6.2. AWB wnioskodawcy).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń czy 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 dynamiki rozpowszechniania się OKR opartej na danych dotyczących rozpowszechnienia terapii immunomodulujących w leczeniu RRMS w pierwszych latach refundacji w Polsce. Należy jednocześnie zaznaczyć, że to alternatywne wartości dotyczące liczebności populacji pacjentów w analizie wrażliwości wnioskodawcy miały największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z obniżenia limitu finansowania spowodowanego wprowadzeniem do refundacji odpowiedników generycznych i biopodobnych, po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych oraz upływie okresu wyłączności rynkowej, w następujących grupach limitowych:

- 1050.1 blokery TNF - adalimumab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1043.1 czynniki stymulujące erytropoezę – darbepoetyna (część B i C wykazu leków refundowanych),
- 1102.0 Omalizumabum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1087.0 Gefitynibum (część B wykazu leków refundowanych),
- 244.0 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakoamid (część A wykazu leków refundowanych),
- 11.0 Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy – budesonid (część A wykazu leków refundowanych).

W związku z zapisami ustawy refundacyjnej urzędowa cena zbytu limitowej dawki dobowej odpowiednika nie może być wyższa niż 75% tej ceny za LDD jedyne leku refundowanego w danym wskazaniu.

W AR wnioskodawcy założono, że w przypadku rozpoczęcia finansowania pierwszego odpowiednika podstawę limitu w danej grupie wyznaczać będzie opakowanie odpowiednika z liczbą DDD taką samą jaką zawiera opakowanie wyznaczające obecnie podstawę limitu.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją leku Ocrevus we wnioskowanym wskazaniu we wszystkich wariantach analizy. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej dla wariantu podstawowego z uwzględnieniem RSS.

Tabela 43. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Kategoria kosztów	Wielkość wydatków [mln zł]	
	I rok	II rok
Koszty inkrementalne – wariant podstawowy z RSS		
Redukcja kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania	-26,78	-29,10
Różnica		

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów projektu programu lekowego

- Należałoby rozważyć umieszczenie zapisu o górnej granicy wieku pacjentów włączanych do programu lekowego, adekwatnie do kryterium wiekowego uwzględnionego w badaniu ORATORIO, tj. wiek 55 lat.
- W programie lekowym, monitorowanie leczenia polegające na ocenie stanu neurologicznego miało by się odbywać co 3 miesiące. W 2015 r. Europejska Agencja Leków zasugerowała, że ocena progresji choroby może być przeprowadzana po upływie 6 miesięcy. [EMA 2015]

Poniżej zamieszczono w tabeli uwagi ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 44. Uwagi ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, do projektu programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii	dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii	Dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa Prezes Elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii PTN, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii
Kryteria kwalifikacji		
„Kryteria Kwalifikacji są właściwe”	„Z wykorzystaniem doświadczeń z bad. ORATORIO”	„Brak uwag”
Badania przy kwalifikacji do leczenia		
„Badania przy kwalifikacji do leczenia są właściwe”	Jw.	„pkt 4. Rezonans magnetyczny głowy i maksymalnie 2 odcinków rdzenia kręgowego przed i po podaniu kontrastu: rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 12 miesięcy od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku.” Do kwalifikacji wystarczające jest badanie MR głowy i/lub rdzenia (odc. szyjnego lub piersiowego) z kontrastem; obecne sformułowanie jest nieczytelne (w szczególności „maksymalnie”). „Literówka” i 12miesiący
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia		
„Monitorowanie skuteczności leczenia jest odpowiednie”	„Bez uwag”	„Brak uwag”
Czas leczenia w programie		
„Czas leczenia określony właściwie”	„Bez uwag”	„Brak uwag”
Kryteria wyłączenia		
„Kryteria wyłączenia powinny być zmienione do EDSS ≥ 8, zamiast > 8”	„Bez uwag”	„Brak uwag”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ocrevus (okrelizumab) we wskazaniu leczenia pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Kanada – <http://www.cadth.com/>;
- Nowa Zelandia - <https://www.pharmac.health.nz/>;
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Irlandia – <http://ncpe.ie/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.09.2018 r. oraz 18.12.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *ocrevus* i *ocrelizumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 3 rekomendacje negatywne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) w leczeniu PPMS

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2017	<p>Rekomendacja negatywna PBAC nie zaleca stosowania okrelizumabu do leczenia pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Niewielkie korzyści kliniczne i wynikający z nich wysoki i niepewny współczynnik ICER. PBAC wyraził wątpliwości odnośnie: - przekładalności wyników badania na populację docelową oraz faktu, że wartość współczynnika ICER w analizie podsatwowej może być niedoszacowana, jako, że okrelizumab może być mniej skuteczny w populacji rzeczywistej niż w populacji z badania. - niepewności, co do oszacowań użyteczności wynikających z problemów z określeniem populacji docelowej oraz wysoki i prawdopodobnie niedoszacowany wpływ na budżet płatnika.</p>
CADTH 2018	<p>Rekomendacja pozytywna CADTH zaleca refundację okrelizumabu do leczenia dorosłych pacjentów z wczesnym PPMS ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej, jeżeli spełnione są następujące kryteria i warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek od 18 do 55 lat, • potwierdzoną diagnozę PPMS z rozszerzoną skalą stanu niepełnosprawności (EDSS) od 3,0 do 6,5, • wynik co najmniej 2,0 w skali systemów funkcjonalnych systemu piramidowego z powodu ustaleń kończyn dolnych, • czas trwania choroby krótszy niż 15 lat dla osób z EDSS > 5,0 lub mniejszą niż 10 lat dla osób z EDSS ≤ 5,0, • leczenie należy przerwać w przypadku pacjentów z oceną EDSS równą lub większą niż 7,0, • pacjent jest pod opieką specjalisty z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stwardnienia rozsianego, • zapewnienie obniżonej ceny leku <p><u>Uzasadnienie:</u> 1. Przewaga nad placebo wykazana w badaniu ORATORIO w zakresie CDP12 i CDP24. 2. Zapewnienie obniżki ceny leku o 82% w celu osiągnięcia efektywności kosztowej.</p>
HAS 2018	<p>Rekomendacja pozytywna Pozytywną opinię Komisji odnośnie wpisania produktu leczniczego na listę leków we wskazaniu "Leczenie dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak jednoznacznego uzasadnienia.</p>
PTAC 2018	<p>Rekomendacja negatywna PTAC nie zaleca stosowania okrelizumabu do leczenia pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Z powodu braku danych, trudno było ustalić zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność w obecnie nieleczzonej grupie, a kluczowe badanie było obciążone błędami systematycznymi.</p>
NCPE 2018	<p>Rekomendacja negatywna NCPE wydało rekomendację negatywną odnośnie refundacji okrelizumabu (Ocrevus) w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak jednoznacznego uzasadnienia. NCPE uznało, że wyniki badania ORATORIO mają wpływ na niepewność wyników analizy ekonomicznej, zarówno w scenariuszu podstawowym przedstawionym przez wnioskodawcę jak i scenariuszy alternatywnych opracowanych przez NCPE.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Rzutowa postać stwardnienia rozsianego i pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego	Nie
Belgia	nd	nd	nd
Bułgaria	nd	nd	nd
Chorwacja	nd	nd	nd
Cypr	nd	nd	nd
Czechy	nd	nd	nd
Dania	100%	Rzutowa postać stwardnienia rozsianego i pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego	Nie
Estonia	nd	nd	nd
Finlandia	100%	Rzutowa postać stwardnienia rozsianego i pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego	Nie
Francja	nd	nd	nd
Grecja	nd	nd	nd
Hiszpania	nd	nd	nd
Holandia	100%	Rzutowa postać stwardnienia rozsianego i pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego	Nie
Irlandia	nd	nd	nd
Islandia	nd	nd	nd
Liechtenstein	nd	nd	nd
Litwa	nd	nd	nd
Łotwa	100%	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego	Nie
Luksemburg	100%	Rzutowa postać stwardnienia rozsianego i pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego	Nie
Malta	nd	nd	nd
Niemcy	100%	Rzutowa postać stwardnienia rozsianego i pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego	Nie
Norwegia	0%	Produkt dostępny w obrocie, ale nierefundowany	nd
Portugalia	nd	nd	nd
Rumunia	nd	nd	nd
Słowacja	nd	nd	nd
Słowenia	nd	nd	nd
Szwajcaria	100%	Rzutowa postać stwardnienia rozsianego i pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego	Nie
Szwecja	nd	nd	nd
Węgry	nd	nd	nd
Wielka Brytania	nd	nd	nd
Włochy	nd	nd	nd

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ocrevus jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W krajach tych poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Finansowanie leku Ocrevus jest ograniczone do stosowania w rzutowej postaci oraz pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. W żadnym z rozpatrywanych krajów, nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.08.2018, znak PLR.4600.1625.2018.8.PD (data wpływu do AOTMiT 21.08.2018), 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. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 5902768001174, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Wnioskodawca zaproponował finasowanie leku w ramach nowej grupy limitowej oraz przedstawił RSS.

Produkt leczniczy Ocrevus w leczeniu pacjentów z PPMS 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 rozszanych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). 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.

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.

Pierwotnie postępująca postać SM dotyczy 10-15% chorych.

Alternatywne technologie medyczne

Wybrany komparator (BSC) stanowi aktualny standard leczenia w Polsce.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeglądu systematycznego do analizy klinicznej zakwalifikowano badanie ORATORIO, badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania OKR vs BSC u dorosłych pacjentów z wczesną, pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

W badaniu ORATORIO wykazano, że stosowanie OKR w porównaniu do BSC istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko wystąpienia utrwalonej progresji niesprawności utrzymującej się przez 12 tyg. (CPD12) oraz przez 24 tygodnie (CPD24) również w analizie populacji z wykluczeniem pacjentów doświadczających rzutów. Stosowanie OKR związane było również z korzystniejszymi wynikami w pozostałych ocenianych punktach tj. testach 9HPT i T25FW oraz złożonym punkcie końcowym, zarówno dla progresji utrzymującej się przez co najmniej 12 tyg., jak i przez co najmniej 24 tyg.

Raportowane przez autorów publikacji punkty końcowe tj. zmiana w objętości zmian w obrazie T2 po 120. tyg., liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych po 120 tyg., oraz zmiana w objętości mózgu pomiędzy 24. a 120. tyg., wyrażone w średnich różnicach między grupami wykazały korzyść ze stosowania OKR w porównaniu BSC.

Ocena jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie komponenty fizycznej nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, zarówno w grupie OKR, jak i BSC zaobserwowano niewielkie pogorszenie wyniku pomiędzy po 120 tygodniach terapii względem wartości wyjściowych. Dane pochodzące z dodatkowych publikacji wskazują na istotną różnicę na korzyść OKR w ocenianych samooceny funkcji psychicznych (wg kwestionariusza SF-36), a także dla zmęczenia, ocenianego przy użyciu kwestionariusza MFIS.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu ORATORIO do najczęściej występujących AE należały reakcje związane z infuzją raportowane częściej w grupie leczonej OKR, najczęściej mające charakter łagodny lub umiarkowany. Stosowanie OKR związane było z istotnie statystycznie częstszym występowaniem infekcji górnych dróg oddechowych, natomiast rzadziej raportowano zmęczenie oraz depresję w porównaniu do grupy BSC.

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

W perspektywie NFZ przy uwzględnieniu RSS, oszacowane średnie koszty leczenia jednego pacjenta wynoszą [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC. Oszacowana różnica w kosztach między OKR oraz BSC wyniosła [redacted] ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wynosi [redacted]

W perspektywie NFZ, przy braku uwzględniania RSS, oszacowane średnie koszty leczenia jednego pacjenta wynoszą [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC. Oszacowana różnica w kosztach między OKR oraz BSC wyniosła [redacted] ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wynosi [redacted]

W perspektywie wspólnej przy uwzględnieniu RSS, oszacowane średnie koszty leczenia jednego pacjenta wynoszą [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC. Oszacowana różnica w kosztach między OKR oraz BSC wyniosła [redacted] ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wynosi [redacted]

W perspektywie wspólnej, przy braku uwzględniania RSS, oszacowane średnie koszty leczenia jednego pacjenta wynoszą [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC. Oszacowana różnica w kosztach między OKR oraz BSC wyniosła [redacted] ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wynosi [redacted]

W perspektywie społecznej, przy uwzględnieniu RSS, oszacowane średnie koszty leczenia jednego pacjenta wynoszą [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC. Oszacowana różnica w kosztach między OKR oraz BSC wyniosła [redacted] ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wynosi [redacted]

W perspektywie społecznej, przy braku uwzględniania RSS, oszacowane średnie koszty leczenia jednego pacjenta wynoszą [redacted] zł dla OKR i [redacted] dla BSC. Oszacowana różnica w kosztach między OKR oraz BSC wyniosła [redacted] ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wynosi [redacted]

Wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku do 50 lat ze stwierdzoną aktywnością zapalną

W przypadku perspektywy NFZ oszacowane średnie koszty leczenia jednego pacjenta wynoszą [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC w wariacie z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC w wariacie bez uwzględnienia RSS. ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wynosi [redacted] w wariacie z RSS i [redacted] w wariacie bez RSS.

W przypadku perspektywy wspólnej oszacowane średnie koszty leczenia jednego pacjenta wynoszą [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC w wariacie z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC w wariacie bez uwzględnienia RSS. ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wynosi [redacted] w wariacie z RSS i [redacted] w wariacie bez RSS.

W przypadku perspektywy społecznej oszacowane średnie koszty leczenia jednego pacjenta wynoszą [redacted] zł dla OKR i [redacted] dla BSC w wariacie z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] dla OKR i [redacted] dla BSC w wariacie bez uwzględnienia RSS. ICUR w przypadku zastosowania OKR zamiast BSC wynosi [redacted] w wariacie z RSS i [redacted] w wariacie bez RSS.

Oszacowana przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- W perspektywie NFZ, z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS - [redacted]
- W perspektywie wspólnej, z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS - [redacted]
- W perspektywie społecznej, z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS - [redacted]
- W subpopulacji pacjentów z aktywnością zapalną, w wieku ≤ 50 lat:
 - w perspektywie NFZ z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS - [redacted]
 - w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS - [redacted]
 - w perspektywie społecznej z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS - [redacted]

Oszacowane wartości progowe są **niższe** od wnioskowanej ceny zbytu netto.

⁵ 139 953 PLN/QALY

W związku z faktem zidentyfikowania badania randomizowane porównującego bezpośrednio OKR i BSC, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wpływ na budżet płatnika publicznego.

Celem przedłożonej AWB jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) związanych z finansowaniem okrelizumabu (preparat Ocrevus) w terapii dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (z rozpoznaniem opartym na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald), z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 pkt w skali EDSS, czasem trwania od pierwszych objawów choroby nie dłuższym niż 15 lat oraz obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej. Założono, że okrelizumab będzie finansowany w ramach wnioskowanego programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca) oraz dodatkowo społecznej. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Wyniki AWB wnioskodawcy wykazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami w każdej analizowanej perspektywie. Wydatki z perspektywy NFZ wyniosą: [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (z RSS odpowiednio [redacted] i [redacted]).

Wydatki z perspektywy społecznej są niższe od wyników z perspektywy NFZ o mniej niż 1% i wynoszą: [redacted] w I roku i [redacted] w II roku finansowania (z RSS odpowiednio: [redacted] i [redacted]) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Analiza wrażliwości

Największy wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego w I roku refundacji [redacted]

Natomiast w II roku refundacji największy wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego [redacted]

Scenariuszem minimalnym w I i II roku refundacji OKR jest [redacted]

W przypadku perspektywy społecznej największy wzrost wydatków inkrementalnych [redacted]

[redacted] Natomiast najmniejszy wzrost wydatków inkrementalnych w perspektywie społecznej następuje [redacted]

(szczegółowe wyniki – rozdział 3.6.2. AWB wnioskodawcy).

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz dynamiki rozpowszechniania się OKR opartej na danych dotyczących rozpowszechnienia terapii immunomodulujących w leczeniu RRMS w pierwszych latach refundacji w Polsce.

Uwagi do zapisów programu lekowego

- Należałoby rozważyć umieszczenie zapisu o górnej granicy wieku pacjentów włączanych do programu lekowego, adekwatnie do kryterium wiekowego uwzględnionego w badaniu ORATORIO, tj. wiek 55 lat.
- W programie lekowym, monitorowanie leczenia polegające na ocenie stanu neurologicznego miałyby się odbywać co 3 miesiące. W 2015 r. Europejska Agencja Leków zasugerowała, że ocena progresji choroby może być przeprowadzana po upływie 6 miesięcy. [EMA 2015]

Uwagi ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję zamieszczono w Tabeli 44.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (CADTH 2018, HAS 2018) i 3 rekomendacje negatywne (PBAC 2017, PTAC 2018, NCPE 2018).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

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:

Część analiz we włączonych badaniach klinicznych została przeprowadzona w ramach analizy post-hoc. Zgodnie z Wytycznymi HTA, nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach takiej analizy. W uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji) dopuszcza się wykorzystanie danych z analiz post-hoc, jednak wyniki takich analiz należy interpretować z ostrożnością.

Analiza ekonomiczna: Brak uwag

Analiza wpływu na budżet: Brak uwag.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

de Seze 2017	de Seze J, et al. Patient-reported outcomes in the phase III double-blind, placebo-controlled ORATORIO study of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> 2017; 23:84
Eudra	Badanie EudraCT nr. 2010-020338-25, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020338-25/results (dostęp: 12.12.2018)
Montalban 2017	Monta ban X, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. <i>N Engl J Med</i> 2017; 376(1533–4406 (Electronic)):209–220
Montalban 2016	Monta ban X, et al. Evaluation of no evidence of progression using composite disability outcome measures, in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. <i>Mult Scler</i> 2016; 22:50–51
Raport badania Wolinsky 2017a	Wolinsky J, et al. Evaluation of no evidence of progression (NEP) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. <i>Mult Scler</i> 2017; 23:17
Wolinsky 2017b	Wolinsky J, et al. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the oratorio trial. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2017; 88(5):e31–e32

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. <i>Neurology</i> 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. <i>Practical neurology</i> 2015; 15.4: 273-279.
CADTH 2018	CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. April 30, 2018. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0542_cdr_complete_Ocrevus_PPMS_Apr_30_18_e.pdf [dostęp: 20.12.2018]
ECTRIM/EAN 2018	Monta ban X. et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> 2018; 24.2: 96-120.
HAS 2018	Commission de la Transparence. Avis 11 juillet 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/ocrevus_pic_ins_avis_3_ct16833.pdf [dostęp: 08.12.2018]
NCPE 2018	National Centre for Pharmacoeconomics October 2018. Cost-effectiveness of ocrelizumab (Ocrevus®) for the treatment of adult patients with early primary progressive multiple sclerosis (PPMS). http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/12/Ocrelizumab-PPMS-Web-Summary-final.pdf [dostęp: 08.12.2018]
PBAC 2017	Public Summary Document – November 2017 PBAC Meeting. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/ocrelizumab-psd-november-2017.pdf [dostęp: 08.12.2018]
PTN 2016	Losy J. et al. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 2016; 12.2: 80-95.
PTAC 2018	Record of the Pharmacology and Therapeutic Advisory Committee (PTAC) Meeting Held on 8 & 9 February 2018 https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2018-3.pdf [dostęp: 20.12.2018]

Pozostałe publikacje

AOTM 2007	Agencja Oceny Technologii Medycznych. (2007) Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. Raport Oceny Technologii Medycznej na zlecenie Ministra Zdrowia. Dostęp: http://www.archiwum.aotm.gov.pl/pliki/bad/hta/Raport_CUA_%20SM_v1.01_fin.pdf .
AWA OT.4331.31.2018	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.
Blahova Dusankova 2012	Blahova Dusankova J, Kalinc k T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. (2012) Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. <i>Mult. Scler.</i> 18(5):662–668.
Brola 2017	Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Jantarski K. (2017) Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. <i>Neurol. Neurochir. Pol.</i> 51(1):82–85.
Brola 2017a	Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Potemkowski A. (2017) Primary progressive multiple sclerosis in the Polish population. <i>Aktualności Neurologiczne</i> 17(1):5–14.
ChPL Ocrevus DGL 25/2018	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ocrevus (dostęp: 18.12.2018 r.) Zarządzenie nr 25/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
EMA 2015	EMA. (2015) Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf . [dostęp: 20.12.2018]
GUS_ceny 2013	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2013 roku. Dostęp: http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/2014/chu_inflacja_cpi_01-12_2013.zip (21.11.2017).

- GUS_ceny 2014** Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-2,33.html> (21.11.2017).
- GUS_ceny 2015** Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html> (21.11.2017).
- GUS_ceny 2016** Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2016-roku,2,62.html> (21.11.2017).
- GUS_ceny 2017** Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2017-roku,2,74.html> (15.1.2018).
- GUS_praca 2012** Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2012 roku. Dostęp: http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5474/1/9/4/pw_zatrudnienie_wynagrodzenia_ivkw_2012.zip (21.11.2017).
- GUS_praca 2013** Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2013 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2013-r-,1,13.html> (21.11.2017).
- GUS_praca 2014** Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2014 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2014-r-,1,17.html> (21.11.2017).
- GUS_praca 2015** Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2015 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2015-roku,1,21.html> (21.11.2017).
- GUS_praca 2016** Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2016 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2016-r-,1,25.html> (21.11.2017).
- NFZ 119/2017/DSOZ** Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192017dsoz,6695.html>.
- NFZ 22/2018/DSOZ** Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-222018dsoz,6739.html> (15.2.2018).
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. z 2018 r., poz. 106)
- Orlewska 2005** Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Czlonkowski A, Czlonkowska A. (2005) A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *Eur. J. Neurol.* 12(1):31–39.
- Rocznik Demograficzny 2017** Rocznik Demograficzny 2017. GUS Dostęp: [http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2017,3,11.html](http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2017,3,11.html) [dostęp: 25.10.2017]
- Selmaj 2017** Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):130–142.
- Stępień 2015** Neurologia III tom, Stępień A. red., Warszawa: Medical Tribune Polska; 83-110; 2015
- Szmurło 2014** Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Glogowski C. (2014) Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 14(3):451–458.
- Zimmermann 2018** Zimmermann M et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Cost-Utility Analysis. *CNS Drugs.* 2018 Dec;32(12):1145-1157. doi: 10.1007/s40263-018-0566-9

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ocrevus stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, [REDACTED], Kraków – maj 2018, Wersja 1.0;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Ocrevus stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, [REDACTED], Kraków – maj 2018, Wersja 1.0;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Ocrevus stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, [REDACTED], Kraków – maj 2018, Wersja 1.0;
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet dla leku Ocrevus stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą stwardnienia rozsianego, [REDACTED], Kraków - maj 2018, Wersja 1.0;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Ocrevus stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego [REDACTED] Kraków – maj 2018, Wersja 1.0.
- Zał. 6. Uzgodniony projekt programu lekowego.