

## Rekomendacja nr 1/2019

z dnia 9 stycznia 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus  
(ocrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,  
30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, w ramach programu lekowego:  
„Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego  
(ICD-10 G.35)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego: Ocrevus (ocrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN 5902768001174, w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”, **pod warunkiem**

- pogłębienia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka w taki sposób, aby koszt stosowania leku został znacząco obniżony;
- doprecyzowania zapisów ocenianego programu lekowego.

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa okrelizumabu (OKR) u dorosłych pacjentów z wczesną, pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. primary progressive MS, PPMS) przeprowadzono na podstawie badania RCT porównującego OKR z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. Best Supportive Care, BSC).

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego OKR vs FNG wykazano istotne statystycznie różnice dotyczące skuteczności na korzyść OKR w punktach końcowych: ryzyko wystąpienia utrwalonej progresji niesprawności utrzymującej się przez 12 tyg. (CPD12) oraz przez 24 tygodnie (CPD24). Stosowanie OKR związane było również z korzystniejszymi wynikami w pozostałych ocenianych punktach związanych z progresją choroby: 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. Również w przypadku punktów końcowych związanych ze zmianami w obrazie MRI (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.) odnotowano różnice pomiędzy grupami na korzyść OKR w porównaniu z BSC.

Natomiast w zakresie oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 odnotowano niejednoznaczne wyniki – w zakresie komponenty fizycznej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, zaś w zakresie komponenty psychicznej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść OKR w porównaniu z BSC po 120 tyg. terapii względem wartości wyjściowych. Znamienne statystycznie różnice pomiędzy OKR vs BSC na korzyść ocenianej technologii odnotowano także w zakresie oceny wpływu zmęczenia na jakość życia za pomocą kwestionariusza MFIS.

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

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest dostępność tylko jednego badania RCT dotyczącego ocenianej technologii, które zostało przeprowadzone na szerszej populacji niż wnioskowana. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści terapeutyczne wśród pacjentów.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia lekowa w porównaniu z BSC jest droższa i skuteczniejsza z każdej ocenianej perspektywy, bez względu na zastosowanie RSS. Należy podkreślić, że oszacowane wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio, ICUR) [redacted] próg opłacalności. Ponadto należy zwrócić uwagę, iż ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na wyniki analizy ekonomicznej, w szczególności w zakresie zgodności populacji z badania ORATORIO z potencjalną populacją polskich pacjentów chorych na PPMS włączanych do programu lekowego oraz wpływu efektywności terapii na zmianę współczynnika ICUR.

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, wzrost wydatków płatnika publicznego niezależnie od przyjętej perspektywy na poziomie od ponad 13 mln do ponad 34 mln PLN w poszczególnych latach analizy (z RSS odpowiednio ponad 10 mln i 26 mln PLN), przy czym należy mieć na uwadze niepewność związaną z liczebnością populacji uwzględnioną w obliczeniach.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oceniana technologia stanowi aktualnie jedyną możliwą opcję aktywnego leczenia dla pacjentów z PPMS.

Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie z analizy klinicznej, brak efektywności kosztowej względem ustawowego progu opłacalności oraz wysokie przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, Prezes Agencji uznaje za zasadne pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka w taki sposób,

aby koszt stosowania leku został znacząco obniżony, a także rozważenie wprowadzenia mechanizmu opartego o skuteczność leczenia.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 5902768001174, z ceną zbytu netto w wysokości [redacted] PLN.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

### Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM, ang. multiple sclerosis, MS; ICD-10: G35) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii.

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów wyróżnia się cztery podstawowe postacie choroby:

- rzutowo-remisyjną (ang. relapsing-remitting MS, RRMS)

Najczęściej występująca postać choroby – dotyczy około 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  $\geq 24$  godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o  $\geq 1$  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% osób 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 około 65% osób z SM rzutowo-remisyjnym po średnio 15 latach rozwija się postać wtórnie postępująca.

- 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.

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 tys. 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 i w równym stopniu dotyczy kobiet i mężczyzn. Występuje zwykle u chorych z wieloma schorzeniami towarzyszącymi, które mogą wpływać na przebieg choroby i stosowane leczenie.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych szacowana liczebność populacji z PPMS wynosi ok. 3500-5000 pacjentów.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wytyczne praktyki klinicznej wśród opcji terapeutycznych stosowanych w PPMS wymieniają oprócz wnioskowanego okrelizumabu jedynie leczenie objawowe.

Większość ekspertów klinicznych wskazuje w swoich opiniach, iż obecnie brak jest aktywnego leczenia dla pacjentów z PPMS. Zdaniem jednego z ekspertów klinicznych aktualnie w PPMS 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.

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.

Natomiast w leczeniu objawowym SM finansowane są substancje czynne: methylprednisolonum, oxybutyninum oraz tizanidinum.

Wnioskodawca jako komparator dla produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) w analizowanym wskazaniu przyjął najlepszą dostępną terapię podtrzymującą (ang. Best Supportive Care, BSC), co należy uznać za zasadne. BSC stanowi aktualnie standard leczenia w Polsce w analizowanym wskazaniu.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Ocrevus zawiera substancję czynną okrelizumab – rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które jest selektywnie skierowane przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20. 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 limfocytów B z ekspresją antygenu CD20.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Ocrevus jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów:

- z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (ang. relapsing forms of multiple sclerosis, RMS), z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych;
- z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. primary progressive multiple sclerosis, PPMS) ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana (pacjenci z PPMS) do objęcia refundacją jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego leku (ze względu na zapisy programu lekowego).

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności*

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii okrelizumabem (OKR) u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS), przeprowadzono na podstawie porównania z BSC (najlepszą terapią podtrzymującą, definiowaną jako leczenie wyłącznie objawowe i brak leczenia modyfikującego przebieg choroby, które w warunkach badań klinicznych odpowiada grupie placebo, PLC). Analizę kliniczną oparto na jednym badaniu RCT o akronimie ORATORIO, które zostało 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):

- badanie wieloośrodkowe, dwuramienne, randomizowane, podwójnie zaślepienie;
- typ hipotezy: superiority;
- komparator: BSC
- okres obserwacji: okres leczenia  $\geq 120$  tyg. + monitorowanie (follow up)  $\geq 48$  tyg. po otrzymaniu ostatniej infuzji (mediana czasu trwania badania w grupie OKR – 2,9 lat, w grupie BSC 2,8 lat);
- liczba pacjentów: w grupie OKR: 488, w grupie BSC: 244;
- ryzyko błędu systematycznego według Cochrane zostało ocenione jako niejasne w domenie: niekompletne dane nt. efektów. Natomiast w przypadku pozostałych domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów oraz selektywne raportowanie, ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. parametrami statystycznymi:

- HR – ang. hazard ratio, iloraz hazardów;
- OR – ang. odds ratio, iloraz szans;
- RR – ang. relative risk, risk ratio, ryzyko względne;
- NNT – ang. number needed to treat, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

W badaniu włączonym do analizy klinicznej wykorzystano skale pomiarowe:

- EDSS (ang. Expanded Disability Status Scale), Rozszerzona skala niewydolności ruchowej – odnosi się do ośmiu obszarów funkcjonalnych: piramidowego, mózdkowego, pnia mózgu, zmysłowego, odbytnicy i pęcherza moczowego, wzrokowego, psychicznego i kategorii „inne”. Ocena dotyczy również zdolności poruszania się. Zakres skali 0-10 (10-najwyższy możliwy wynik). Poprawę oznacza wynik malejący. Minimalnie istotna klinicznie różnica (MICD) wynosi 0,5;
- MSIF (ang. Modified Fatigue Impact Scale), Kwestionariusz dotyczący wpływu przemęczenia – skala składa się z 21 pozycji i jest narzędziem do ustalenia wpływu zmęczenia na trzy wymiary jakości życia. Część I zawiera 9 pytań odnoszących się do subiektywnej oceny wpływu zmęczenia na funkcjonowanie fizyczne (Physical MFIS, Ph-MFIS). W części II pacjent odpowiada na 10 pytań odnoszących się do wpływu zmęczenia na funkcje poznawcze (Cognitive MFIS, C-MFIS), natomiast na część III składają się 2 pytania określające funkcje psychosocjalne (Psychosocial MFIS, Ps-MFIS). Odpowiadając na pytania pacjent określa

częstotliwość występowania poszczególnych zdarzeń odnoszących się do zmęczenia w okresie ostatnich 4 tygodni. Odpowiedź na każde z pytań oceniana jest w skali od 0 do 4 punktów. Wyższa liczba punktów wskazuje na bardziej nasilony wpływ zmęczenia. Maksymalny wynik to 84 punkty. Skala jest modyfikacją Skali Oceny Stopnia Zmęczenia (Fatigue Severity Scale, FSS). Poprawę oznacza wynik malejący;

- MSFC (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite), Złożona skala sprawności – ocena dotyczy trzech obszarów funkcjonowania: poruszania się, sprawności manualnej i funkcji poznawczych. Wynik opisany jest przy użyciu skali interwałowej (liczba poprawnych odpowiedzi lub sekundy). Ogólnym wynikiem jest średnia z wystandaryzowanych wyników poszczególnych testów. Poprawę oznacza wynik malejący (test T25FW - ocena sprawności kończyn dolnych, test 9HPT – ocena sprawności manualnej). Minimalnie istotna klinicznie różnica (MICD) wynosi 1;
- SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey), Skala oceny ogólnej jakości życia – kategorie skali zgrupowane są w dwie domeny: sprawność fizyczna i sprawność emocjonalna. Oceniane są: sprawność fizyczna, sprawność socjalna, zdrowie emocjonalne, zdrowie fizyczne, ogólna percepcja zdrowia, odczuwanie bólu, vitalność. Zawiera w sumie 36 pytań, a średnia udzielonych odpowiedzi stanowi wynik końcowy. Zakres skali 0–100 (100 – najwyższy możliwy wynik). Poprawę oznacza wynik rosnący. Minimalnie istotna klinicznie różnica (MICD) wynosi 4,2.

Do oceny skuteczności wykorzystano m.in. punkty końcowe dotyczące progresji niesprawności i przebiegu choroby, które oceniano jako:

- Utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 12 tygodni (CDP12);
- Utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 24 tygodnie (CDP24);

Utrwalona progresja niesprawności oceniana po 12 tyg. – CDP12, po 24 tyg. – CDP24: zdefiniowana jako wzrost wyniku EDSS o  $\geq 1$  pkt z wartości wyjściowej, jeśli wartość wyjściowa wynosiła  $\leq 5,5$  pkt. lub wzrost wyniku o 0,5 pkt, jeśli wartość wyjściowa wynosiła  $> 5,5$  pkt i oceniana zwykle po upływie 3 lub 6 miesięcy. Zgodnie z oceną Europejskiej Agencji Leków (EMA) ocena CPD przeprowadzana po upływie 6 miesięcy jest bardziej miarodajna, niż ta po 3 miesiącach.

- Obniżenie sprawności kończyn dolnych oceniane za pomocą T25FW (test szybkości marszu na dystansie 25 stóp – ocena sprawności kończyn dolnych; malejący wynik oznacza poprawę);
- Obniżenie sprawności kończyn górnych oceniane za pomocą 9HPT (test 9 kołków i 9 otworów – ocena sprawności manualnej; malejący wynik oznacza poprawę);
- Złożony punkt końcowy - stwierdzenie CDP12 (lub odpowiednio CDP24) lub 20-procentowego pogorszenia wyniku T25FW stóp lub 20-procentowego pogorszenia wyniku 9HPT;
- Brak progresji niesprawności (ang. No Evidence of Progression, NEP);

#### *Skuteczność kliniczna*

W wyniku porównania OKR z BSC odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść OKR w punktach końcowych:

- progresja niesprawności utrzymująca się  $\geq 12$  tyg.:
  - utrwalona progresja niesprawności utrzymująca się przez 12 tygodni (CDP12) – mniejsze o 24% prawdopodobieństwo względne utrwalonej progresji niepełnosprawności utrzymującej się przez 12 tygodni w grupie leczonej OKR vs BSC, HR=0,76 (95%CI 0,59; 0,98). Wyniki dla parametrów OR i NNT nie były istotne statystycznie;

- 20% pogorszenie wyniku w teście T25FW – w grupie OKR w porównaniu z ramieniem BSC zamiennie niższy był odsetek pacjentów z 20-procentowym pogorszeniem wyniku uzyskanego w teście szybkości marszu na dystansie 25 stóp (T25FW) (49% w grupie OKR vs 59 w grupie BSC). Szansa uzyskania ww. punktu końcowego była o 35% mniejsza w grupie OKR w porównaniu z BSC, OR=0,65 (95%CI 0,48; 0,89);
- 20% pogorszenie wyniku w teście 9HPT - szansa pogorszenia się funkcji kończyn górnych mierzonych za pomocą testu 9 kołków i 9 otworów (9HPT) była o 45% mniejsza w grupie OKR vs BSC, OR=0,55 (95%CI 0,38; 0,80);
- złożony punkt końcowy (stwierdzenie CDP12 (lub odpowiednio CDP24) lub 20-procentowego pogorszenia wyniku T25FW stóp lub 20-procentowego pogorszenia wyniku 9HPT) – szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była o 39% mniejsza w grupie OKR vs BSC, OR=0,61 (95%CI 0,44; 0,85).
- progresja niesprawności utrzymująca się  $\geq 24$  tyg.:
  - utrwalona progresja niesprawności utrzymująca się przez 24 tygodnie (CDP24) – mniejsze o 25% prawdopodobieństwo względne utrwalonej progresji niepełnosprawności utrzymującej się przez 24 tygodnie w grupie leczonej OKR vs BSC, HR=0,75 (95%CI 0,58; 0,98). Wyniki dla parametrów OR i NNT nie były istotne statystycznie.
  - 20% pogorszenie wyniku w teście T25FW – w grupie OKR w porównaniu z ramieniem BSC zamiennie niższy był odsetek pacjentów z 20-procentowym pogorszeniem wyniku uzyskanego w teście szybkości marszu na dystansie 25 stóp (T25FW) (41% w grupie OKR vs 52 w grupie BSC). Szansa uzyskania ww. punktu końcowego była o 35% mniejsza w grupie OKR w porównaniu z BSC, OR=0,65 (95%CI 0,48; 0,89);
  - 20% pogorszenie wyniku w teście 9HPT - szansa pogorszenia się funkcji kończyn górnych mierzonych za pomocą testu 9 kołków i 9 otworów (9HPT) była o 46% mniejsza w grupie OKR vs BSC, OR=0,54 (95%CI 0,37; 0,80);
  - złożony punkt końcowy (stwierdzenie CDP12 (lub odpowiednio CDP24) lub 20-procentowego pogorszenia wyniku T25FW stóp lub 20-procentowego pogorszenia wyniku 9HPT) – szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była o 39% mniejsza w grupie OKR vs BSC, OR=0,61 (95%CI 0,44; 0,83);
- Przebieg choroby
  - 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 (43% vs 29%). Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była o 82% większa w grupie OKR vs BSC, OR=1,82 (95%CI 1,29; 2,55);
- Zmiany w obrazie MRI:
  - liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 oceniana po 120 tyg. względem wartości wyjściowej wynosiła 0,313 (95%CI 0,246; 0,397) w grupie OKR vs 3,880 (95%CI 2,841; 5,299) w grupie BSC. Różnica pomiędzy grupami wynosiła -91,9 (95%CI -88,9; 94,2) na korzyść OKR w porównaniu z BSC;
  - średnia geometryczna zmiany w objętości zmian w obrazie T2 oceniana po 120 tyg. względem wartości wyjściowej wynosiła -3,37 (95%CI -4,99; -1,72) w grupie OKR vs 7,43 (95%CI 4,97; 9,94) w grupie BSC. Różnica ww. średnich wynosiła 0,90 (95%CI 0,88; 0,92) na korzyść OKR w porównaniu z BSC;

- procentowa zmiana objętości mózgu oceniana pomiędzy 24. a 120. tyg. wyniosła -0,90 (95%CI -1,00; -0,80) w grupie OKR vs -1,09 (95%CI -1,24; -0,95) w grupie BSC. Różnica pomiędzy grupami wynosiła 17,5 (95%CI 3,2; 29,3) na korzyść OKR w porównaniu z BSC;
- Jakość życia po 120 tyg. względem wartości wyjściowych:
  - Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie komponenty psychicznej – różnica wyników była istotna statystycznie na korzyść OKR vs BSP i wyniosła 3,060, przy czym przedstawiono jedynie wartość parametru p-value,  $p=0,0006$ ).
  - Zmęczenie oceniane za pomocą skali MFIS
    - ✓ różnica wyników dotyczących oceny zmęczenia za pomocą skali MFIS była istotna statystycznie na korzyść OKR vs BSP i wynosiła 3,456, przy czym przedstawiono jedynie wartość parametru p-value,  $p=0,0091$ )
    - ✓ [redacted].
- Zaprzeszczenie leczenia:
  - ogółem – było znamienne statystycznie niższe w grupie OKR w porównaniu z grupą BSC – 101/488 (21%) pacjentów w grupie OKR vs 82/244 (34%) pacjentów w grupie BSC. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była o 48% mniejsza w grupie OKR vs w grupie BSC,  $OR=0,52$  (95%CI 0,37; 0,73);
  - z powodu braku skuteczności – było znamienne statystycznie niższe w grupie OKR w porównaniu z grupą BSC – 21/488 (4%) pacjentów w grupie OKR vs 27/244 (11%) pacjentów w grupie BSC. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była o 64% mniejsza w grupie OKR vs w grupie BSC,  $OR=0,36$  (95%CI [0,20; 0,65).

W wyniku porównania OKR vs BSC nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami w punkcie końcowym dotyczącym jakości życia, w zakresie komponenty fizycznej, ocenianym za pomocą kwestionariusza SF-36.

Ponadto w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla wybranych subpopulacji wydzielonych za względu na początkową charakterystykę pacjentów, m.in. wiek [redacted], wyjściowy wynik w skali EDSS [redacted], długość okresu od pojawienia się pierwszych objawów MS [redacted] i obecność zmian gadolino-zależnych [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.

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 zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji niesprawności u chorych stosujących OKR w porównaniu z BSC. [redacted]

[redacted]

- [redacted]

Skuteczność praktyczna



Nie odnaleziono badań dotyczących oceny skuteczności praktycznej okrelizumabu.

### *Bezpieczeństwo*

W wyniku porównania OKR z BSC odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść OKR w punktach końcowych:

- zdarzenia niepożądane (adverse events, AE) ogółem wystąpiły u 462/486 (95%) pacjentów w grupie OKR vs 215/239 (90%) w grupie BSC. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie 2,15 razy większa w grupie OKR vs BSC, OR=2,15 (95%CI 1,19; 3,87);
- zdarzenia zw. z infuzją wystąpiły u 194/486 (40%) pacjentów w grupie OKR vs 61/239 (26%) w grupie BSC. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie o 94% większa w grupie OKR vs BSC, OR=1,94 (95%CI 1,38; 2,73);
- zdarzenia zw. z infuzją łagodne wystąpiły u 129/486 (27%) pacjentów w grupie OKR vs 38/239 (16%) w grupie BSC. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie o 91% większa w grupie OKR vs BSC, OR=1,91 (95%CI 1,28; 2,85);
- AE prowadzące do modyfikacji częstości infuzji lub przerwania infuzji wystąpiły u 47/486 (10%) pacjentów w grupie OKR vs 12/239 (5%) w grupie BSC. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie 2,03 razy większa w grupie OKR vs BSC, OR=2,03 (95%CI 1,05; 3,89);
- infekcje górnych dróg oddechowych wystąpiły u 53/486 (11%) pacjentów w grupie OKR vs 14/239 (6%) w grupie BSC. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie o 97% większa w grupie OKR vs BSC, OR=1,97 (95%CI 1,07; 3,62).

W wyniku porównania OKR vs BSC nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami w pozostałych ocenianych punktach końcowych:

- AE prowadzące do przerwania leczenia,
- zdarzenia związane z infuzją (umiarkowane, ciężkie),
- reakcje związane z infuzją prowadzące do przerwania terapii,
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event, SAE) ogółem,
- AE z podziałem na zdarzenia (z wyjątkiem ww. infekcji górnych dróg oddechowych).

W badaniu 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. Wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

### *Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa*

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency – EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA) nie odnaleziono komunikatów, ostrzeżeń i dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania okrelizumabu.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Ocrevus do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła, grypa, zmniejszone stężenie immunoglobuliny M we krwi oraz reakcje związane z wlewem. Wśród działań występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) odnotowano: zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, opryszczkę jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie wirusowe, półpasiec, zapalenie



Jako instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS) zaproponowano następujące rozwiązanie:

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).*

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Ocrevus (okrelizumab, OKR) z najlepszą dostępną terapią podtrzymującą (ang. Best Supportive Care, BSC) przy wykorzystaniu analizy kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). W oszacowaniach uwzględniono perspektywy: płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), wspólną (płatnika publicznego i pacjenta) oraz społeczną. Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące koszty: leków, podania leków i monitorowania terapii, niepełnosprawności i zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie OKR w miejsce BSC, w perspektywie NFZ, wspólnej oraz społecznej, bez względu na zastosowanie lub niezastosowanie RSS, jest droższe i skuteczniejsze.

Wartość oszacowanego inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio, ICUR) wynosi:

- z perspektywy NFZ: [redacted]
- z perspektywy wspólnej: [redacted]
- z perspektywy społecznej: [redacted]

Oszacowane wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu opłacalności, niezależnie od RSS, wynosi:

- z perspektywy NFZ: [redacted]
- z perspektywy wspólnej: [redacted]

- z perspektywy społecznej: [REDAKTOWANE]

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto produktu Ocrevus.

Ponadto wnioskodawca przeprowadził oszacowania dla subpopulacji pacjentów w wieku do 50 lat ze stwierdzoną aktywnością zapalną, zgodnie z którymi stosowanie OKR w miejsce BSC, w perspektywie NFZ, wspólnej oraz społecznej, bez względu na zastosowanie lub niezastosowanie RSS, jest droższe i skuteczniejsze.

Wartość oszacowanego inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio, ICUR) wynosi:

- z perspektywy NFZ: [REDAKTOWANE]
- z perspektywy wspólnej: [REDAKTOWANE]
- z perspektywy społecznej: [REDAKTOWANE]

Oszacowane wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu opłacalności, z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS, wynosi:

- z perspektywy NFZ: [REDAKTOWANE]
- z perspektywy wspólnej: [REDAKTOWANE]
- z perspektywy społecznej: [REDAKTOWANE]

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto produktu Ocrevus.

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy największy wpływ na wyniki analizy wykazano podczas testowania parametr „Efektywność terapii – CDP24”. W żadnym ze scenariuszy nie zachodzi zmiana wnioskowania, ICUR jest wyższy od progu opłacalności w każdym ze scenariuszy.

Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy 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.

#### *Ograniczenia analizy*

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto na niepewność oszacowań analizy klinicznej mają wpływ niżej wymienione aspekty:

- 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. dożywności).

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)**

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

W związku z wykazaniem wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Ocrevus) (okrelizumab, OKR) 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, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólnej (NFZ i pacjenta) i społecznej. Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty bezpośrednie koszty medyczne, jak i koszty pośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie (w perspektywie społecznej), które są ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów, tj.: koszty leków, podania leków, monitorowania terapii, niesprawności oraz leczenia działań niepożądanych. Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na 127 (w tym pacjenci < 50 r.ż. 77 osób) w I oraz 323 (w tym pacjenci < 50 r.ż. 198) osób w II roku refundacji.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii medycznej będzie związane ze wzrostem wydatków niezależnie od przyjętej perspektywy.

Wydatki z perspektywy NFZ wyniosą: [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (z RSS odpowiednio [redacted] i [redacted]). Wyniki z perspektywy wspólnej nieznacznie (o ok. 1 400 zł) różnią się od wyników z perspektywy NFZ.

Wydatki z perspektywy społecznej są niższe od wyników z perspektywy NFZ o mniej niż 1% i wyniosą: [redacted] w I roku i [redacted] w II roku finansowania (z RSS odpowiednio: [redacted] i [redacted] PLN).

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano, że 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

#### *Ograniczenia analizy*

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona m.in. od następujących aspektów:

- niepewności oszacowania populacji – Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane epidemiologiczne oraz opinie eksperckie. Liczbę chorych oszacowano na podstawie wskaźników chorobowości i zapadalności na MS, częstości występowania PPMS w populacji chorych z MS w Polsce oraz odsetków pacjentów z niesprawnością w stopniu 3–6,5 pkt w skali EDSS i aktywną chorobą określonych przez ekspertów klinicznych. Należy zaznaczyć, że alternatywne wartości dotyczące liczebności populacji pacjentów w analizie wrażliwości wnioskodawcy miały największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego;
- dynamiki rozpowszechniania się OKR opartej na danych dotyczących rozpowszechnienia terapii immunomodulujących w leczeniu innej postaci stwardnienia rozsianego, tj. RRMS, w pierwszych latach refundacji w Polsce – Z uwagi na brak danych, które pozwoliłyby na ocenę rozpowszechnienia okrelizumabu w populacji PPMS wnioskodawca przeprowadził prognozę rozpowszechnienia preparatu Ocrevus w oparciu o dane o wykorzystaniu innych leków stosowanych w MS. W tym celu zestawiono ze sobą liczebność populacji stosującej terapie immunomodulujące (na podst. prognozy danych NFZ) z liczebnością populacji docelowej dla takich terapii. Jak wskazano w analizie wnioskodawcy stanowi to podejście konserwatywne, ponieważ przyjmuje się w nim, że skala zastosowania OKR już w pierwszym okresie refundacji osiągnie poziom rozpowszechnienia terapii immunomodulujących w RRMS, który uzyskany został po wielu latach ich finansowania ze środków publicznych.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie z analizy klinicznej, brak efektywności kosztowej oraz wysokie przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, Prezes Agencji uznaje za zasadne pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia

ryzyka w taki sposób, aby koszt stosowania leku został znacząco obniżony, a także rozważenie wprowadzenia mechanizmu opartego o skuteczność leczenia.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii Agencji należy także zwrócić uwagę na następujące kwestie:

- rozważenie umieszczenia zapisu o górnej granicy wieku pacjentów włączanych do programu lekowego, pozwalającej na wczesne rozpoczęcie terapii, spełniającej kryteria kwalifikacji do programu. W badaniu ORATORIO górna granica wieku wynosiła 55 lat. W analizowanych podgrupach odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją choroby był numerycznie niższy w grupie pacjentów stosujących OKR vs BSC, jednak różnice istotne statystycznie dla obydwu punktów końcowych (CDP12, CDP24) wykazano jedynie dla chorych w wieku <45 lat;
- rozważenie możliwości modyfikacji okresu monitorowania leczenia. We wnioskowanym programie lekowym zaproponowano, że monitorowanie leczenia polegające na ocenie stanu neurologicznego ma się odbywać co 3 miesiące. W 2015 r. Europejska Agencja Leków zasugerowała, że ocena progresji choroby może być przeprowadzana po upływie 6 miesięcy. Zgodnie z ChPL Ocrevus, lek podaje się co 6 miesięcy. Przed każdym podaniem leku stan neurologiczny każdego pacjenta powinien być oceniony.

Ponadto, zgodnie z uwagami ekspertów klinicznych należy rozważyć weryfikację zapisów programu lekowego w odniesieniu do:

- badań przy kwalifikacji do leczenia – jeden z ekspertów klinicznych zasugerował iż, aktualne sformułowanie jest nieczytelne. Zdaniem eksperta do kwalifikacji wystarczające jest badanie MR głowy i/lub rdzenia (odc. szyjnego lub piersiowego) z kontrastem;
- kryteriów wyłączenia – w opinii jednego z ekspertów klinicznych należy uściślić zapis dotyczący wyniku w skali EDSS:  $\geq 8$ , zamiast  $> 8$ .

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu 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 – lakozamid (część A wykazu leków refundowanych),

- 11.0 Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy – budesonid (część A wykazu leków refundowanych).

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności będą wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją leku Ocrevus we wnioskowanym wskazaniu we wszystkich wariantach analizy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne (w tym 1 polskie) odnoszące się do leczenia stwardnienia rozsianego, w tym wytyczne dla leczenia m.in. PPMS:

- American Academy of Neurology (AAN 2018) – USA;
- European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS EAN 2018) – Europa;
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN 2016) – Polska;
- Association of British Neurologists (ABN 2015) – Wielka Brytania.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w leczeniu modyfikującym przebieg choroby (ang. disease-modifying therapy, 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. Jednakże ABN 2015 zaznacza, że wytyczne będą wymagać korekty ze względu na trwające zatwierdzanie nowych leków, m.in. okrelizumabu (zostały wydane przed datą rejestracji leku).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących stosowania okrelizumabu w leczeniu pacjentów z PPMS, w tym:

- 2 pozytywne:
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADATH 2017), Kanada;
  - Haute Autorité de Santé (HAS 2018), Francja;
- 3 negatywne:
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2017), Australia
  - Pharmacology and Therapeutic Advisory Committee (PTAC 2018), Nowa Zelandia;
  - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2017), Irlandia.

Zarówno w rekomendacji HAS 2018, jak i CADTH 2018, rekomendowano finansowanie leczenia dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, oceniane na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej. Jedakże w dokumencie HAS 2018 nie przedstawiono jednoznacznego uzasadnienia. Natomiast CADTH 2018 rekomenduje refundację okrelizumabu pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów i warunków, co uzasadniono przewagą okrelizumabu nad placebo, wykazaną w badaniu ORATORIO w zakresie CDP12 i CDP24 oraz zapewnieniem obniżki ceny leku o 82% w celu osiągnięcia efektywności kosztowej. W rekomendacjach negatywnych wskazano głównie na fakt, iż ograniczenia związane z badaniem ORATORIO przekładają się na niepewności wyników analizy ekonomicznej.



Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy 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. Oceniany produkt nie jest refundowany w krajach o zbliżonym do Polski PKB.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.08.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1625.2018.8.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN 5902768001174, w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 1/2019 z dnia 3 stycznia 2019 roku w sprawie oceny leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego(ICD-10 G35)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2019 z dnia 3 stycznia 2019 roku w sprawie oceny leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego(ICD-10 G35)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G.35)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.36.2018; data ukończenia: 21.12.2018 r.