



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5902768001174, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego(ICD-10 G35)”.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5902768001174, w ramach jednego, scalonego programu lekowego dla stwardnienia rozsianego, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia [redacted].

Rada Przejrzystości uznaje propozycję instrumentu dzielenia ryzyka za daleko niewystarczającą.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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)”.

Dowody naukowe

Dowody naukowe na skuteczność i bezpieczeństwo okrelizumabu w porównaniu z BSC u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (PPMS) pochodzą z jednego randomizowanego



badania wysokiej jakości ORATORIO. Wykazano, że stosowanie okrelizumabu istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia utrwalonej progresji niesprawności po 12 (CPD12) oraz po 24 tygodniach (CPD24) w analizie czas do zdarzenia. Podawanie okrelizumabu związane było również z korzystniejszymi wynikami w innych ocenianych parametrach tj. testach: 9 otworów (9HPT) i szybkości marszu na dystansie 25 stóp (T25FW) (po 12 i 24 tyg.), analizie zmian objętości ognisk w obrazie T2 (po 120 tyg), obecności nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych (po 120 tyg) jak również pod względem zmian w objętości mózgu pomiędzy 24. a 120 tyg. obserwacji. Dodatkowo wykazano, że u istotnie statystycznie wyższego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej okrelizumab 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.

Ocena jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie podskali fizycznej nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. W obu grupach (okrelizumabu i placebo) zaobserwowano niewielkie pogorszenie wyniku po 120 tygodniach terapii w porównaniu do wartości wyjściowych. Wyniki samooceny funkcji psychicznych (wg kwestionariusza SF-36) oraz zmęczenia (ocenianego kwestionariuszem MFIS), wskazują, że po 120 tygodniach terapii samoocena stanu pacjentów w ramieniu OKR uległa poprawie w obu ocenianych parametrach.

Należy zauważyć, że analiza podgrup pacjentów podzielonych pod względem obecności wzmacniających się ognisk Gd(+) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą okrelizumab a grupą otrzymującą placebo. Podobnie nie wykazano istotnych różnic w analizowanych parametrach w podgrupie pacjentów w wieku powyżej 45 roku życia oraz dla pacjentów z wynikiem w skali EDSS ≥ 5.5 .

Aktualne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia PPMS (ECTRIM/EAN 2018, AAN 2018) wskazują na możliwość stosowania okrelizumabu, siła zalecenia określana jest jako słaba (ECTRIM/EAN 2018). Polskie wytyczne (PTN 2016) zawierają informacje o obiecujących wynikach badań z okrelizumabem jednakże nie formułują ostatecznych zaleceń.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne są rozbieżne. Pozytywne (CADTH 2018, HAS 2018) wskazują na zasadność finansowania wnioskowanej technologii z powodu wykazanej efektywności w badaniu ORATORIO jednakże pod warunkiem obniżenia ceny leku (CADTH 2018). Negatywne zwracają uwagę na niewielkie korzyści kliniczne i wysokie koszty leczenia okrelizumabem (PBAC 2017), niepewność co do skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz błędy systematyczne w badaniu źródłowym (PTAC 2018), wątpliwości dotyczące

analizy ekonomicznej (NCPE 2018). Eksperti kliniczni wskazują na zasadność finansowania ocenianej technologii.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w badaniu ORATORIO należały reakcje związane z infuzją, raportowane częściej w grupie leczonej okrelizumabem. Ponadto, stosowanie okrelizumabu 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 opisane w ChPL Ocrevus dotyczą m.in. występowania reakcji związanych z wlewem, reakcji nadwrażliwości, zakażeń (w tym PML i HPV-B) i nowotworów złośliwych.

Wyniki nielicznych, głównie retrospektywnych analiz, mogą wskazywać na skuteczność rytuksymabu stosowane off-label w tym samym wskazaniu.

Problem ekonomiczny

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną formie analizy kosztów-użyteczności. Finansowanie ocenianej technologii w porównaniu z BSC jest niezależnie od zastosowanego instrumentu podziału ryzyka, w tym także dla wydzielonej subpopulacji poniżej 50 roku życia ze stwierdzoną aktywnością zapalną, a ICUR . Analiza wpływu na budżet wskazuje, że finansowanie okrelizumabu będzie się wiązało wydatków płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

Okrelizumab jest jedynym lekiem, który w chwili obecnej uzyskał rejestrację w leczeniu PPMS. Dostępne dane wskazują na zadowalającą skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa. Należy jednakże zauważyć, że dane dotyczące skuteczności leku pochodzą z jedyne badania klinicznego, a w analizie podgrup (uwzględniających między innymi wiek, obecność zmian Gd+ czy też czas trwania choroby) nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną a grupą kontrolną. Zaobserwowano także, wymagające szczególnej ostrożności, problemy związane z bezpieczeństwem okrelizumabu (reakcje nadwrażliwości, zakażenia, ryzyko wystąpienia nowotworów). Ponadto we wszystkich analizowanych scenariuszach ekonomicznych, terapia okrelizumabem jest i wiąże się ze .

Biorąc pod uwagę wymienione dane Rada rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia , w ramach scalonego programu lekowego dla leczenia stwardnienia rozsianego.

Rada sugeruje Ministrowi Zdrowia, zlecenie AOTMiT oceny stosowania rytuksymabu w stwardnieniu rozsianym.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.36.2018znak „Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego «Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G.35)»”.
Data ukończenia: 21 grudnia 2018 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów/eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia.

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 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 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.