



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Ocrevus (okrelizumab)**  
**w ramach programu lekowego**  
Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)  
Analiza weryfikacyjna

nr: OT.4231.20.2021

Data ukończenia: 2.06.2021 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. 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. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

**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. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) 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:** osoba fizyczna

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAN</b>	American Academy of Neurology
<b>ABN</b>	Association of British Neurologists
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALEM</b>	alemtuzumab
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ARR</b>	roczny wskaźnik rzutów (ang. Annual Relapse Rate)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BID</b>	dawkowanie dwa razy dziennie (ang. two times a day; twice a day)
<b>BSC</b>	leczenie objawowe
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CDA</b>	potwierdzona akumulacja niesprawności (ang. confirmed disability cummulation)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DMD</b>	leki modyfikujące przebieg choroby
<b>DMF</b>	fumaran dimetylu
<b>DMT</b>	terapia modyfikująca przebieg choroby
<b>ECTRIMS EAN</b>	European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis.
<b>EDSS</b>	rozszerzona skala stanu niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. Expanded Disability Status Scale)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EOD</b>	dawkowanie co dwa dni (ang. every other day)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FNG</b>	fingolimod
<b>GA</b>	octan glatirameru
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów ang. (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IFNB-1a-IM</b>	interferon beta 1a podawany domięśniowo
<b>IFNB-1a-SC</b>	interferon beta 1a podawany podskórnice

<b>IFNB-1b</b>	interferon beta 1b podawany podskórnie
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MP</b>	metyloprednizolon
<b>MRI</b>	obrazowanie rezonansem magnetycznym (ang. magnetic resonance imaging)
<b>MSC</b>	Multiple Sclerosis Coalition
<b>MSFC</b>	złożona skala sprawności w stwardnieniu rozsiałym (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite)
<b>MTC</b>	metaanaliza sieciowa (ang.: mixed treatment comparison)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NEDA</b>	brak klinicznych i rezonansowych cech aktywności choroby (ang. No Evident Disease Activity)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. Number Needed to Harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich (ang. Number Needed To Treat)
<b>NOS</b>	skala oceny badań obserwacyjnych (ang. The Newcastle-Ottawa Scale)
<b>NS</b>	nieistotny statystycznie (ang. not significant)
<b>OD</b>	dawkowanie raz dziennie (ang. once daily)
<b>OKR</b>	okrelizumab
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PEG-IFNB-1a</b>	peginterferon beta-1a
<b>PIRA</b>	progresja niezależna od występowania rzutów (ang. progression independent of relapse activity)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PML</b>	postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PPMS</b>	pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsiałego (ang. primary progressive multiple sclerosis)
<b>PRMS</b>	postępująco-nawracające stwardnienie rozsiałe (ang. progressive-relapsing multiple sclerosis)
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RAW</b>	redukcja pogorszenia zależnego od rzutu (ang. relapse associated worsening)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>ReR</b>	iloraz częstości (ang. rate ratio)

<b>RES</b>	postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać stwardnienia rozsianego (ang. Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis);
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RRMS</b>	rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>RWD</b>	badania opisujące efektywność rzeczywistą (ang. real-world data)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SM</b>	stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPT</b>	rejestr powikłań i działań niepożądanych występujących w trakcie realizacji programu oraz kwalifikacji i monitorowania leczenia świadczeniobiorcy (pacjenta) w programie lekowym
<b>SOT</b>	postać z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brak odpowiedzi na leczenie (ang. Suboptimally Treated Multiple Sclerosis);
<b>SPMS</b>	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. Secondary progressive multiple sclerosis).
<b>Technologia</b>	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
<b>TERI</b>	teryflunomid
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wizualna skala oceny (ang. Visual Analogue Scale)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>WMD</b>	średnia ważona różnica (ang. weighted mean difference)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	26
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	30
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>31</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	49

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	56
4.3.	Komentarz Agencji .....	56
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>58</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	58
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	58
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	60
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	64
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	64
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	66
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	71
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	72
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	72
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	73
5.4.	Komentarz Agencji .....	73
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>75</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	75
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	75
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	76
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	77
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	78
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	79
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	80
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	80
6.4.	Komentarz Agencji .....	80
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>81</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>82</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>83</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>85</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>87</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>91</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>92</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>93</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>99</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 02.04.2021 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1732.2020.12.PBO

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, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN 05902768001174
- Wnioskowane wskazanie:
  - w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN 05902768001174: ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna;
- analiza ekonomiczna;
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- analiza racjonalizacyjna;
- 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  
Polska





### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN 05902768001174
<b>Kod ATC</b>	L04AA36 – okrelizumab L – Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; L04 – leki o działaniu immunosupresyjnym; L04AA – leki selektywne o działaniu immunosupresyjnym;
<b>Substancja czynna</b>	okrelizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”
<b>Dawkowanie</b>	<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"> <li>• 100 mg metyloprednizolonu (lub jego odpowiednika) doustnie, około 30 minut przed każdym podaniem wlewu produktu leczniczego Ocrevus;</li> <li>• lek antyhistaminowy na około 30-60 minut przed każdym podaniem wlewu produktu leczniczego Ocrevus.</li> </ul> <p>Dodatkowo można również rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) na około 30-60 minut przed każdym podaniem wlewu produktu leczniczego Ocrevus.</p> <p><u>Dawka początkowa:</u> Początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach doustnych; najpierw wlew 300 mg, a 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg.</p> <p><u>Kolejne dawki:</u> Kolejne dawki produktu leczniczego Ocrevus to pojedynczy wlew doustny dawki 600 mg podawany co 6 miesięcy. Pierwszą kolejną dawkę 600 mg należy podać sześć miesięcy po pierwszym wlewie dawki początkowej. Jeśli u pacjenta nie wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem (IRR) podczas żadnej z wcześniejszych infuzji produktu leczniczego Ocrevus, kolejne dawki można podać w krótszym (2-godzinny) wlewie. Pomędzy kolejnymi dawkami produktu leczniczego Ocrevus należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy.</p>

Dawkowanie	Tabela 2. Dawkowanie i schemat podawania produktu leczniczego Ocrevus			
		Ilość produktu leczniczego Ocrevus, którą należy podać	Wskazówki dotyczące podania wlewu	
Dawkowanie	Dawka początkowa (600 mg) podzielona na 2 wlewy	Wlew 1	300 mg w 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpocząć podanie wlewu z szybkością 30 ml/godzinę przez 30 minut.</li> <li>Szybkość może być zwiększana o 30 ml/godzinę co 30 minut do osiągnięcia wartości maksymalnej 180 ml/godzinę.</li> <li>Każdy wlew powinien być podawany przez około 2,5 godziny.</li> </ul>
		Wlew 2 (2 tygodnie później)	300 mg w 250 ml	
	Kolejne dawki (600 mg) pojedynczy wlew raz na 6 miesięcy	Opcja 1 Wlew trwający około 3,5 godziny	600 mg w 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpocząć wlew z szybkością 40 ml/godzinę przez 30 minut.</li> <li>Szybkość może być zwiększana o 40 ml/godzinę co 30 minut do osiągnięcia wartości maksymalnej 200 ml/godzinę.</li> <li>Każdy wlew powinien być podawany przez około 3,5 godziny.</li> </ul>
		Opcja 2 Wlew trwający około 2 godziny	600 mg w 500 ml	<p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpocząć wlew z szybkością 100 ml/godzinę przez pierwsze 15 minut.</li> <li>Zwiększyć szybkość wlewu do 200 ml/godzinę podczas kolejnych 15 minut.</li> <li>Zwiększyć szybkość wlewu do 250 ml/godzinę podczas kolejnych 30 minut.</li> <li>Zwiększyć szybkość wlewu do 300 ml/godzinę podczas pozostałych 60 minut.</li> <li>Każdy wlew powinien być podawany przez około 2 godziny.</li> </ul>
Droga podania	dożylna			
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest selektywnie skierowane przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20. 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>			

Do obrotu dopuszczone zostało również opakowanie leku Ocrevus zawierające 2 fiołki 10 ml, 30 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Źródło: ChPL Ocrevus

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.01.2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu 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.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	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

Dotychczas produkt leczniczy Ocrevus (okrelizumab) dwukrotnie był przedmiotem oceny Agencji, we wskazaniach:

- rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35),
- pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35).

**Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2019 z dnia 3 stycznia 2019 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5902768001174,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie <u>pierwotnie postępującej</u> postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5902768001174,</li> </ul> <p>w ramach jednego, scalonego programu lekowego dla stwardnienia rozsianego, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, [redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> 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 jednego 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 [redacted]</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 1/2019 z dnia 9 stycznia 2019 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN 5902768001174,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, <b>pod warunkiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pogłębienia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka w taki sposób, aby koszt stosowania leku został znacząco obniżony;</li> <li>doprecyzowania zapisów ocenianego programu lekowego.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> 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</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>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.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2018 z dnia 15 października 2018 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>nieważne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocrevus (ocrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN 5902768001174</li> </ul> <p>w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego<sup>1</sup> okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”.</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uznaje za <b>ważne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocrevus (ocrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN 5902768001174,</li> </ul> <p>w ramach istniejącego programu lekowego B46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”, wyłącznie u chorych po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go chorym bezpłatnie. Rada Przejrzystości wnioskuje</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Wykazano wyższą skuteczność okrelizumabu w porównaniu do interferonu beta-1a. Porównania pośrednie sugerują, że okrelizumab jest co najmniej tak samo skuteczny jak fingolimod. Dotychczasowa, ograniczona czasowo praktyka kliniczna wskazuje, że lek jest relatywnie bezpieczny. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z aktywnymi komparatorami oraz ograniczenia dostępnych danych dla komparatorów (konieczność przyjmowania niepewnych założeń) przedstawione wyniki z analizy ekonomicznej są wysoce niepewne,</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 96/2018 z dnia 17 października 2018 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocrevus (ocrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN 5902768001174,</li> </ul> <p>który zgodnie z przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym miał być refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”, <b>pod warunkiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowania leku w ramach istniejącego programu lekowego B46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”, w populacji chorych po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu w postaci RRMS, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie;</li> <li>pogłębienia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka w taki sposób, aby koszt stosowania leku nie był wyższy niż koszt dotychczas refundowanej ze środków publicznych technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, a także uwzględnienie mechanizmu opartego o skuteczność leczenia.</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>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.</p> <p>Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa okrelizumabu u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. relapsingremitting multiple sclerosis) po niepowodzeniu terapii I linii przeprowadzono w głównej mierze na podstawie porównania pośredniego wykonanego metodą meta-analizy sieciowej MTC (ang. mixed treatment comparison) z jednym z obecnie stosowanych aktywnych komparatorów – fingolimodem (FNG).</p> <p>W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego OKR vs FNG wykazano istotne statystycznie różnice dotyczące skuteczności na korzyść OKR w punktach końcowych: utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 12 tygodni (CDP12) oraz utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 24 tygodnie (CDP24). Natomiast różnice w zakresie skuteczności OKR vs FNG w odniesieniu do punktów końcowych: roczna częstość rzutów (ARR) i przerwanie terapii z dowolnej przyczyny nie osiągnęły znaczenia statystycznego.</p>

<sup>1</sup> **Komentarz Analityka Agencji:** stwardnienia rozsianego w postaci rzutowo-remisyjnej

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN 05902768001174: [REDACTED]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	istniejąca grupa limitowa 1201.0 „Okrelizumab”
[REDACTED]	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald'a z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</li> <li>2) W przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją</li> <li>3) Stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 łącznie;</li> <li>4) Wiek powyżej 18 roku</li> <li>5) Brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</li> <li>6) Stosowanie antykoncepcji - leczenie w okresie ciąży i karmienia piersią zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Stosowanie leczenia w ciąży jest możliwe po przekazaniu pacjentce pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej świadomej zgody na stosowanie leku;</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji wskazane w pkt. 1 – 5 muszą być spełnione łącznie.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7) Ponadto do programu włączani są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</li> <li>b) Pacjenci uprzednio leczeni okrelizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu,</li> <li>c) Pacjenci uprzednio leczeni przez okres min. 12 miesięcy lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji (nie jest wymagane wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie ostatnich 12 miesięcy) oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</li> </ol> </li> </ol>
<b>Zamiana leków interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid oraz okrelizumab</b>	<p>Dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, okrelizumab) w przypadku:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wystąpienia objawów niepożądanych albo</li> <li>b) jeśli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta albo</li> <li>c) w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w określeniach czasu leczenia w programie (punkt 4 P.L.).</li> </ol>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	<p>Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagających zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji (pkt 1 oraz pkt 2).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Liczba i ciężkość rzutów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 2 lub więcej umiarkowanych, lub</li> <li>b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach;</li> </ol> </li> <li>2) Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza jedno z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</li> </ol> </li> </ol>



	b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.
<b>Kryteria kontynuacji leczenia w programie</b>	Terapia może być przedłużona o kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia (...) i kryteriów nieskuteczności (wskazanych w „Określenie czasu leczenia w programie”). Leczenie powinno stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Przejście w postać wtórnie postępującą - niezwiązane z aktywnością rzutową pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy,</li> <li>2) Stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);</li> <li>3) Pojawienie do przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</li> </ol>
<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w leczeniu okrelizumabem należy prowadzić zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia okrelizumabem</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Rezonans magnetyczny: przed i po podaniu kontrastu; Rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 90 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku. W uzasadnionych przypadkach lekarz prowadzący może uznać za badanie wyjściowe badanie rezonansu magnetycznego wykonane w okresie ostatnich 180 dni przed rozpoczęciem leczenia.</li> <li>2) Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;</li> <li>3) Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcje wątroby i nerek;</li> <li>4) Morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>5) Badanie ogólne moczu;</li> <li>6) Test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>7) Badania przesiewowe w kierunku HBV (HbsAg i antyHbc total), a w razie potrzeby konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych;</li> <li>8) RTG płuc, a w razie potrzeby konsultacja specjalisty chorób płuc</li> <li>9) Standardowe badania przesiewowe w kierunku raka piersi zgodnie z lokalnymi wytycznymi.</li> </ol>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ocena stanu neurologicznego nie rzadziej niż co 6 miesięcy</li> <li>2) Rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia - podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego.</li> <li>3) Badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby, HBsAg, badanie ogólne moczu; test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym przed każdym podaniem leku.</li> <li>4) Pozostałe badania powinny być wykonywane zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</li> <li>5) Badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Ocrevus w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Produkt leczniczy Ocrevus miałby 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 umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej 1201.0 „Okrelizumab”.

Ekspertki kliniczne, ankietowane przez Agencję, wskazały potencjalne problemy w związku ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu, a także możliwe problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii oraz zaproponowały rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji. W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertek.

Tabela 7. Opinie ekspertek ankietowanych przez Agencję

Ekspertka oraz pełniona funkcja/afiliacja	Potencjalne problemy wynikające ze stosowania aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu	Potencjalne problemy wynikające ze stosowania ocenianej technologii	Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów wnioskowanej populacji
<p><b>prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik</b> Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii</p>	<p>„10% pacjentów w programie B.29 przerywa leczenie, z tego 45% z powodu nieskuteczności (Kapica-Topczewska K. i wsp. Neurologia Neurochir Pol 2020). Żaden z obecnie stosowanych leków w programie B.29 nie wykazał istotnego hamowania progresji niepełnosprawności w stosunku do terapii standardowej tyko do placebo. W badaniu OPERA okrelizumab hamował progresję niepełnosprawności w stosunku do interferonu o 40%. NEDA uzyskana w każdym przypadku nie przekracza 30% vs. okrelizumab 48% w badaniu OPERA; w badaniu ENSEMBLE – 85%. Każdy aktualnie stosowany lek ma specyficzne i obciążające działanie niepożądane przy przewlekłej terapii (np. depresja, hepatotoksyczność, reakcje skórne i grypopodobne związane z podaniem leku – interferony, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, limfopenia, odczyny skórne – fumaran dimetylu, miletoksyczność – teryflunomid”;</p>	<p>„Konieczność pobytu w szpitalu przez dzień roboczy, jednak możliwość podawania wlewu w skróconym czasie, 2 godziny powoduje, że podanie nie jest obecnie bardzo uciążliwe dla pacjenta”</p>	<p>„Rzadkie podawanie leku (raz na pół roku); komentarz: teryflunomid i fumaran dimetylu – tabletki codziennie, interferony – 1x w tygodniu do 1 raz na dwa tygodnie; octan glatirameru – 3x w tygodniu. Przy dużej częstotliwości stosowania dotychczas refundowanych leków istnieje ryzyko, że pacjenci pomijają dawki oraz są zmuszeni do stosowania swoje stylu życia do dawkowania leczenia. Okrelizumab jest podawany tylko raz na pół roku”;</p>
<p><b>prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek</b> Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie neurologii</p>	<p>„Aktualnie stosowane leki w programie B29 są lekami o średniej skuteczności. Część pacjentów nie odpowiada właściwie na to leczenie i trudno jest u nich uzyskać stabilizację stanu klinicznego. Jednocześnie ze względu na kryteria kwalifikacji, bardzo trudno jest przenieść pacjenta do leczenia w programie B46. To powoduje, że wielu pacjentów jest na terapii suboptymalnej. Dlatego aktualnie jest duża potrzeba dołączenia kolejnej opcji terapeutycznej do dostępnych obecnie terapii, tym bardziej, że badania kliniczne wskazują, że rozpoczęcie leczenia od leków wysoce aktywnych, przynosi większą korzyść długoterminową niż typowa terapia eskalacyjna, aktualnie stosowana w leczeniu chorych na SM w Polsce. Ocrevus jest lekiem przewyższającym skutecznością leki aktualnie stosowane w programie B29.”;</p>	<p>Aktualnie nie dostrzegam problemów związanych ze stosowaniem leku Ocrevus zgodnie z programem terapeutycznym”</p>	<p>„Wprowadzenie do programu B29 leków o wysokiej skuteczności”</p>
<p><b>dr hab. n. med. Alicja Kalinowska-Lyszczarz</b> Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola</p>	<p>„Aktualnie dostępne opcje nie są skuteczne w bardziej aktywnych postaciach choroby, które nie spełniają jeszcze kryteriów programu B.46. Poza tym, jeśli pacjent nie odpowiedział na żadną z wymienionych terapii, a jego rzuty wynają z aktywności starych zmian w MR (i tym samym – brak spełnienia kryteriów eskalacji do leczenia B.46), nie ma dla niego</p>	<p>„Monitorowanie działań niepożądanych nie różni się istotnie względem obecnych terapii (jedynie dodatkowo ocenia się HBs-antygen oraz rtg klatki piersiowej). Konieczność jednodniowej hospitalizacji raz na 6 miesięcy – moim zdaniem nie stanowi problemu z uwagi na rzadkość podawania leku”</p>	<p>„Rozwiązaniem byłoby połączenie programów B29 i B46, a tym samym możliwość bardziej elastycznego podejścia do wyboru terapii u pacjentów z SM. Kryteria nieskuteczności terapii, które obecnie wymagają stwierdzenia min. 1 ciężkiego/2 umiarkowanych rzutów PLUS aktywności radiologicznej, ściśle zdefiniowanej jako min. 2 zmiany wzmacniające</p>



<p><b>Marcinkowskiego w Poznaniu</b></p>	<p>żadnej skutecznej opcji w ramach B.29 i zostaje skazany na progresję choroby i postęp niepełnosprawności. Leki podawane parenteralnie bywają uciążliwe z uwagi na objawy niepożądane, a leki doustne trzeba podawać 1-2x/dobę, co stwarza ryzyko gorszej adherencji, a tym samym nieskuteczności terapii. Podawanie leków w postaci wlewów dożylnych raz na pół roku, jak to ma miejsce dla proponowanej terapii okrelizumabem, w warunkach szpitalnych – powoduje, że adherencja i skuteczność są optymalne i – są pod kontrolą (wiadomo, że chory przyjął lek)</p>		<p>się lub 3 nowe zmiany w sekwencji T2, są zdecydowanie wyśrubowane. Każda nowa zmiana i każdy nowy rzut mogą zadecydować o nieodwracalnej niepełnosprawności. Aktualnie dąży się do całkowitej eliminacji objawów choroby. Jeśli leki nie zapewniją teje – wówczas należy zmienić terapię, a nie czekać na dodatkowe 3 zmiany w rezonansie”</p>
<p><b>prof. dr hab. n. med. i n. o zdrowiu Monika Adamczyk-Sowa</b> <b>Prezes Elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego</b></p>	<p>„1. Wśród obecnie refundowanych leków w ramach programu lekowego B.29, wskaźnik NEDA w badaniach rejestracyjnych nie przekraczał 30% – co oznacza, że ponad 70% pacjentów może mieć zwiększone ryzyko progresji niesprawności. Ponadto wg danych rejestru SMPT (Neurol Neurochir Pol 2020: 54 (2): 161-168) – aż 10% pacjentów w programie lekowym B.29 przerywa terapię, z czego połowa z powody braku skuteczności. Wielu pacjentów pomimo leczenia w B.29 mają niestety znaczną aktywność choroby (rzuty, nowe/powiększające się zmiany w MRI, progresję w EDSS), natomiast nie spełniają łącznie bardzo wąskich kryteriów do włączenia do drugiej linii (B.46).</p> <p>2. Trudności administracyjne związane z zapisami programów lekowych, uniemożliwiające postępowanie zgodne z aktualnymi wytycznymi leczenia EAN/ECTRISM, opublikowanymi na początku 2018 roku. Głównym ograniczeniem jest brak możliwości personalizacji terapii – co w przypadku SM wiąże się również w niektórych przypadkach z koniecznością zastosowania modelu indukcyjnego leczenia, a nie tylko umożliwianego przez zapisy programu lekowego – modelu eskalacyjnego.</p> <p>3. Brak doświadczenia ośrodków I-liniowych w kwalifikacji chorych do zmiany terapii lekami bardziej skutecznymi w hamowaniu postępu choroby”;</p>	<p>“Brak doświadczenia lekarzy ośrodków posiadających jedynie leczenie I-liniowe w kwalifikacji podawaniu I monitorowaniu leczenia II-liniowego preparatami wysokoefektywnymi. Okrelizumab należy do tej grupy. Z tego powodu leczenie okrelizumabem powinno być stosowane w ośrodkach posiadających doświadczenie w leczeniu zarówno preparatami I-, jak I II-liniowymi, w których istnieje odpowiednia ilość przeszkolonego personelu lekarskiego i pielęgniarskiego oraz warunki infrastrukturalne niezbędne do bezpiecznego podawania leku w infuzjach”</p>	<p>“a. Zmiany zapisów programów lekowych umożliwiające personalizację leczenia chorych z SM – dobór właściwej terapii dla konkretnego pacjenta, zamiast przyporządkowania terapii do linii leczenia; SM jest heterogenną fenotypową jednostką chorobową (nazywaną często “chorobą o stu twarzach”) – każdy pacjent ma nieco odmienny fenotyp i przebieg choroby; u każdego chorego terapia powinna być dobierana indywidualnie biorąc pod uwagę czynniki prognostyczne.</p> <p>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 obydwa programy leczenia SM ze względu na możliwość dostosowania najbardziej skutecznej terapii do pacjenta we właściwym czasie”</p>
<p><b>Dominika Czarnota-Szałkowska</b> <b>Sekretarz Generalna Polskiego Towarzystwa Stwardnienia rozsianego</b></p>	<p>“W Polsce tylko 12% osób chorujących na stwardnienie rozsiane leczonych w ramach programów lekowych przyjmuje leki o wysokiej skuteczności (tzw. II linia leczenia), podczas, gdy średnia europejska wynosi obecnie 30%. Kryteria przejścia do II linii są bardziej restrykcyjne niż wynikałoby to z ChPL poszczególnych preparatów, więc zanim pacjent otrzyma lek o wyższej skuteczności</p>	<p>“Nasze obawy budzi równa dostępność do terapii również w mniejszych ośrodkach, w których lekarze mogą potencjalnie, z braku wcześniejszego doświadczenia, obawiać się stosowania ocenianej technologii. Liczymy, że jeśli nawet ten problem wystąpi, będzie on miał charakter przejściowy”.</p>	<p>“Wyniki pierwszej, przeprowadzonej na podstawie SMPT (Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych w NFZ) analizy klinicznych polskich pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane: “Cechy kliniczne i epidemiologiczne pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby w Polsce” autorstwa prof.</p>

	<p>narażony jest na nieodwracalny postęp procesów patologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym (zmiany ogniskowe, zmiany rozlane pozogoniskowe, postępująca atfornia mózgu). Statystyki pokazują też, że osoby leczone w ramach I linii w ośrodkach, które dysponują włącznie programem lekowym B.29 "Leczenie stwardnienia rozsianego" później przechodzą do II linii, co może oznaczać, że dłużej są leczeni w sposób suboptymalny, a to z kolei przekłada się na szybszy postęp choroby u tej grupie pacjentów. Mając dostęp do wysokoskutecznych terapii w ramach I linii pacjenci będą mieli większe szanse na dłuższe zachowanie sprawności"</p>	<p>Aliny Kułakowskiej, pokazały, że średni w Polsce czas do wystąpienia pierwszych objawów stwardnienia rozsianego do postawienia diagnozy wynosi w Polsce ok. 7,5 miesiąca, ale aż do 10% pacjentów na postawienie diagnozy czeka nawet 2 lata. Wprowadzenie szybkiej ścieżki diagnostycznej jest oczywiście kluczowe, jeśli chcemy mówić o szybko rozpoczętej terapii. Bardziej niepokojący jest natomiast czas, który według przytoczonej analizy mija od rozpoznania SM do rozpoczęcia leczenia, który wynosi w Polsce aż 14,82 miesiąca. Naszym zdaniem powinniśmy uprawnność proces diagnozy, czas włączenia do terapii i zmienić pozycjonowanie leków. Wieloletnie obserwacje wskazują na duży profil bezpieczeństwa leku okrelizumab. Nie musimy więc wybierać między skutecznością a bezpieczeństwem. Podanie pacjentom wysokoskutecznych leków na samym początku choroby znacząco poprawia ich rokowania na przyszłość. W ciągu 6 lat trwania badania OPERA I i OPERA II z zastosowaniem okrelizumabu vs. interferon beta ryzyko osiągnięcia potwierdzonej niesprawności w EDSS utrzymującej się przez co najmniej 48 tygodni było o 28% niższe u osób, które rozpoczęły leczenie okrelizumabem od początku badania w porównaniu z pacjentami, którzy przez pierwsze 2 lata otrzymywali interferon beta"</p>
--	---	--

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

ICD-10 G35 –Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis, MS, łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wielogniskowym i rozsianym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów. Charakterystyczną patologiczną cechą MS są okołozylne zmiany zapalne, prowadzące do tworzenia się blaszek demielinizacyjnych (odczyn zapalny wokół ogniska rozpadu mieliny). W naciekach zapalnych znajdują się limfocyty T, ze znaczną przewagą limfocytów T CD8+ MHC klasy I. Limfocyty B i komórki plazmatyczne są obecne, lecz w znacznie mniejszej liczbie. W wyniku zapaleń dochodzi do uszkodzenia oligodendrocytów oraz demielinizacji. We wczesnych stadiach aksony są nienaruszone, zmienia się to wraz z postępem choroby, podczas którego następują nieodwracalne ich uszkodzenia.

Choroba rozpoczyna się głównie u młodych dorosłych pojawieniem się klinicznie izolowanego zespołu (ang. clinically isolated syndrome, CIS) objawów neurologicznych o podłożu demielinizacyjnym. Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób.

Rzut choroby oznacza pojawienie się nowych lub wyraźne pogłębienie dotychczasowych obiektywnych objawów neurologicznych, które utrzymują się co najmniej 24 godziny, bez współistniejącej gorączki czy infekcji. Epizody napadowe trwające kilka sekund lub minut (np. nerwoból nerwu trójdzielnego), które powtarzają się w okresie przekraczającym 24 godziny, mogą być uważane za rzut. Podstawą rozpoznania rzutu jest ocena kliniczna.

Pseudorzut to pogorszenie stanu neurologicznego związane z gorączką, infekcją, stresem lub innymi czynnikami. Nie wymaga leczenia kortykosteroidami.

Klinicznie izolowany zespół (CIS) sugerujący SM jest terminem używanym do określenia pierwszego w życiu epizodu obiektywnych objawów neurologicznych utrzymujących się przez ponad 24 godziny, bez towarzyszącej infekcji czy gorączki; CIS może być jedno- bądź wieloogniskowy. Typowy klinicznie CIS to jednostronne pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zespół pniowy/mózdkowy, niepełne poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego i zespół półkulowy. Wyróżnia się CIS aktywny i nieaktywny. Za CIS nieaktywny uważa się taki, w którym oprócz typowego zespołu neurologicznego nie stwierdza się aktywności w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI, magnetic resonance imaging). Z kolei za aktywny uważa się CIS, w którym w obrazie MRI są obecne typowe zmiany demielinizacyjne wzmacniające się po podaniu kontrastu gadolinowego. Jeśli taki pacjent spełnia rezonansowe kryteria wieloogniskowości i wieloczasowości zmian według kryteriów McDonalda z 2010 roku, to postać rzutowo-remisyjną SM można u niego rozpoznać już w czasie pierwszego rzutu choroby.

Kryterium MRI dla wieloogniskowości (ang. dissemination in space, DIS) – według McDonalda stanowi wykazanie obecności przynajmniej jednej zmiany demielinizacyjnej w sekwencji T2 w co najmniej dwóch z czterech lokalizacji typowych dla SM (podkorowo, okołokomorowo, podnamiotowo i w rdzeniu kręgowym), z wykluczeniem zmian innego pochodzenia w pniu mózgu lub rdzeniu kręgowym.

Kryteria MRI dla wieloczasowości (ang. dissemination in time, DIT) – według McDonalda:

- pierwsze kryterium — nowa zmiana w sekwencji T2 w kontrolnym badaniu MRI wykonanym w dowolnym czasie;
- drugie kryterium — jednoczesowe występowanie bezobjawowych zmian wzmacniających i niewzmacniających się po podaniu kontrastu gadolinowego.

Źródło: Kasprzycka 2019, Dobson 2018, PTN 2016

## Klasyfikacja

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne stwardnienia rozsianego:

- **rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (ang. relapsing-relapsing multiple sclerosis, RRMS)** – najczęściej występująca postać MS (ok. 85% populacji chorych). Charakteryzuje się następującymi po sobie rzutami i remisjami oraz stabilnym stanem neurologicznym w okresie remisji. Rzuty mogą występować średnio 0,4-1,2/rok, w początkowej fazie choroby mogą ustępować całkowicie, wraz z jej postępem nasilają się. W RRMS dominuje tzw. „zmiana patologiczna klasyczna czynna” (ang. classical active lesion) z głębokim zapaleniem limfocytarnym;
- wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. secondary-progressive multiple sclerosis, SPMS) – najczęściej rozwija się u pacjentów ze stwierdzonym RRMS. Początkowy przebieg SPMS jest zbliżony do RRMS (rzuty i remisje), a następnie dochodzi do stopniowego pogarszania się stanu klinicznego, z coraz mniej widocznymi rzutami i okresami remisji. SPMS rozwija się u ok. 90% chorych na RRMS w czasie kilku lat od rozpoznania choroby;
- pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. primary progressive multiple sclerosis, PPMS) – charakteryzujące się stałym narastaniem objawów neurologicznych z pojedynczymi okresami stabilności lub remisji. Występuje u 15-20% chorych, najczęściej u osób, które zachorowały w wieku późniejszym;
- postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (ang. progressive-relapsing multiple sclerosis, PRMS) – stała progresja choroby z ostrymi rzutami, między którymi widoczny jest stały postęp choroby. Występuje u 6-10% chorych.

MS można również podzielić ze względu na ciężkość objawów:

- łagodne stwardnienie rozsiane – ok. 15-letni okres braku zaburzeń w układzie nerwowym (10-15% populacji, zwykle młode kobiety);
- złośliwe stwardnienie rozsiane – gwałtowny przebieg, w krótkim czasie prowadzący do znacznej niepełnosprawności lub śmierci. Występuje bardzo rzadko, może przyjmować 3 typy: stwardnienie Marburga, koncentryczne Baló lub rozlane Schidlera.

Źródło: Kamińska 2017

## Etiologia i patogenez

W powstawaniu stwardnienia rozsianego biorą udział czynniki egzogenne, środowiskowe oraz genetyczne. Do czynników egzogennych zalicza się niedobór witaminy D i palenie tytoniu. Wśród czynników środowiskowych

wymienia się infekcje wirusowe (EBV, HHV-6), zakażenia nieswoiste (Chlamydia), choroby przebiegające z gorączką, stres oraz urazy.

Źródło: Kasprzycka 2019

### Epidemiologia

Na świecie szacuje się populację chorych na stwardnienie rozsiane na 2,3 miliona. Dwa razy częściej chorują kobiety niż mężczyźni. Stopień zachorowalności zwiększa się wraz z odległością od równika, co tłumaczone jest ekspozycją na promienie słoneczne – redukcją syntezy witaminy D.

Liczba osób dotkniętych MS w Polsce wynosi około 45 tysięcy, co stanowi 110-115 zachorowań na 100 000 mieszkańców. Co roku odnotowuje się ok. 2 000 nowych zachorowań. Szacuję się, że postać rzutowo-remisyjna występuje u około 80% chorych. Najczęściej chorują osoby w wieku 20-40 lat.

Źródło: Kasprzycka 2019, Kapica-Topczewska 2020, RejSM

### Rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby, rokowanie jest trudne do określenia. Wiadomo jednak, iż najlepsze jest u chorych, u których początkowo objawy były przemijające i mało nasilone, z długimi okresami remisji. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

MS skraca długość życia średnio o 6-7 lat. Śmierć może nastąpić w wyniku powikłań chorobowych związanych z objawami neurologicznymi i unieruchomieniem.

Źródło: Raport AWA OT.4351.37.2017, Kasprzycka 2019

### Skala EDSS

Do oceny stopnia niesprawności i postępu objawów w MS wykorzystuje się najczęściej Rozszerzoną Skalę Niesprawności, nazywaną także skalą Kurtzke'ego (ang. Expanded Disability Status Scale, EDSS). Niesprawność ocenia się na podstawie testów neurologicznych, zdolności do przejścia określonego dystansu oraz poziomu samoopieki chorego. Ocena obejmuje 8 podskal opisujących sprawność układów funkcjonalnych: mózdkowego, pnia mózgu, piramidального, czuciowego, wzrokowego, umysłowego, jelit i pęcherza moczowego oraz zmiany neurologiczne związane z stwardnieniem rozsianym. Funkcjonowanie każdego z układów oceniane jest od 0 do 5 lub 6, gdzie 0 oznacza brak zaburzeń, a 5/6 oznacza ciężkie upośledzenie. Punkty otrzymane z podskal są przeliczane na wynik końcowy EDSS, stanowiący od 0 do 10. Wartość wyniku rośnie wraz ze stopniem niepełnosprawności pacjenta i podaje się ją z dokładnością do 0,5. Wynik od 1 do 4,5 świadczy o pacjencie zdolnym do samodzielnego poruszania się. Wyższa wartość w skali EDSS ( $\geq 5$ ) odnosi się do chorych o dużych deficytach funkcjonalnych, wymagających pomocy podczas codziennych czynności. Szczegółowy opis skali i jej wyników został przedstawiony w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Rozszerzona Skala Niesprawności (EDSS)**

Liczba punktów	Opis
0	Prawidłowy wynik badania neurologicznego (stopień 0 we wszystkich UF, dopuszczalny stopień 1 w UF funkcji umysłowych)
1,0	Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w jednym z układów funkcjonalnych (UF) (1 pkt w jednym z UF)
1,5	Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym z UF (1 pkt w >1 UF)
2,0	Niewielkie upośledzenie jednego UF (2 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)
2,5	Łagodne upośledzenie jedno UF (2 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)
3,0	Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt) lub łagodne upośledzenie trzech lub czterech UF (2 pkt w 3 lub 4 UF, pozostałe 0 lub 1). Chory porusza się samodzielnie.
3,5	Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt) oraz upośledzenie kilku innych UF w stopniu wyższym niż niewielki (2 pkt w 1 lub 2 UF, 3 pkt w 2 UF, 2 pkt w 5 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory porusza się samodzielnie.
4,0	Istotne upośledzenie, samowystarczalność, aktywność min. 12 h/dobę. (4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1, lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla wcześniejszych stopni w skali). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odпочynku dystans 500 m.

4,5	Istotne upośledzenie, aktywność przez większą część dnia, zdolność do przepracowania pełnego dnia pracy mogą występować ograniczenia w wykonaniu codziennych czynności lub potrzeba niewiele pomocy (zazwyczaj 4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 300 m.
5,0	Znaczące upośledzenie powoduje ograniczenie wykonywania codziennych czynności i możliwości przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień (zazwyczaj 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 200 m.
5,5	Znaczące upośledzenie wykluczające całodzienną aktywność (zazwyczaj ocena równoważna z 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 100 m.
6,0	Chory wymaga asysty (laski, kuli itd.) do przejścia dystansu 100 m bez lub z odpoczynkiem (>3 pkt w >2 UF)
6,5	Chory wymaga obustronnej asysty (dwie laski, kule itd.) do przejścia dystansu 20 m bez odpoczynku. (>3 pkt w >2 UF)
7,0	Brak zdolności do przejścia dystansu dłuższego niż 5 m, nawet przy użyciu pomocy ortopedycznych, poruszanie się ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego. Chory zdolny do samodzielnego korzystania z wózka (>4 pkt w >1 UF, bardzo rzadko 5 pkt w piramidowym UF). Pozostaje na wózku min. 12 h/dobę.
7,5	Niezdolność do wykonania więcej niż kilku kroków, poruszanie się ograniczone do użycia wózka inwalidzkiego, zdolność do samodzielnego prowadzenia wózka (ale nie przez cały dzień), możliwa konieczność pomocy przy siadaniu i schodzenia z wózka. Chory może wymagać zaopatrzenia w wózek inwalidzki napędzany automatycznie (>4 pkt w >1 UF)
8,0	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku lub na fotelu, lub poruszania się na wózku z pomocą innej osoby, możliwe pozostawanie poza łóżkiem przez większość dnia, możliwość wykonywania wielu czynności potrzebnych do samodzielnego dbania o siebie. Chory sprawnie posługuje się kończynami górnymi (>4 pkt w >1 UF)
8,5	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku przez większą część dnia. Możliwość częściowego posługiwania się kończynami górnymi, zachowanie niektórych funkcji samoopieki (>4 pkt w >1 UF)
9,0	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Zachowana umiejętność komunikowania się i jedzenia (>4 pkt w >1 UF)
9,5	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Brak umiejętności skutecznego komunikowania się i jedzenia/potykania (>4 pkt w prawie wszystkich UF)
10,0	Zgon spowodowany MS

Źródło: MS Trust [<https://mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss>, dostęp: 25.05.2021]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertek klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 9. Liczebność populacji według ankietowanych ekspertek klinicznych

Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniający kryteria włączenia do programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”			
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	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek</b> Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie neurologii			
„W Polsce jest około 30 000 pacjentów z postacią RRMS. Kryteria włączenia do programu lekowego spełnia około 90% (27 000)”	„1 300-2 000”	„10-15% nowo włączonych do leczenia w programie B29”	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Dane NFZ;</li> <li>Brola W i wsp. BMC Neurol. 2016 Aug 11;16(1):134;</li> <li>Brola W i wsp. Mult Scler Relat Disord. 2019 May 21;33:33-38.”</li> </ul>
<b>Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik</b> Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii			
„Wszyscy chorzy: 51 540, Postać rzutowo-remisyjna: 33 500, Liczba wszystkich chorych w Programie B.29: 15 000	„Wszyscy chorzy: 2 620 Postać rzutowo-remisyjna: 2 227 Liczba nowych pacjentów: 2 000 <a href="https://analizy.mz.gov.pl/">https://analizy.mz.gov.pl/</a>	„Okolo 900 w pierwszym roku i to będzie stanowić okolo 55 wszystkich beneficjentów programu B.29; w następnym roku takich chorych będzie okolo	„ <a href="https://analizy.mz.gov.pl/html/zpa_sm/chorobowosc.html">https://analizy.mz.gov.pl/html/zpa_sm/chorobowosc.html</a> Programy lekowe: dane NFZ”



<a href="https://analizy.mz.gov.pl/html/zpa_sm/chorobowosc.html">https://analizy.mz.gov.pl/html/zpa_sm/chorobowosc.html</a> Programy lekowe: dane NFZ"	html/zpa_sm/chorobowosc.html Programy lekowe: dane NFZ"	2000 (10% beneficjentów programu B.29)"	
<b>Dr hab. n. med. Alicja Kalinowska-Łyszczarz</b> <b>Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu</b>			
„Ok. 15000”	„Ok. 2000”	„5-10%”	„Na podstawie Raportu Uczelni Łazarskiego 2021 (liczba nowych zachorowań i liczba chorych w Polsce). Odsetek – szacunki własne”
<b>Prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa, Prezes Elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego</b>			
„Okolo 49 000 – 51 000”	„Okolo 2 000 nowych pacjentów postaci RRMS”	„W pierwszym roku finansowania okrelizumabu w ramach B.29 okrelizumab będzie stosowany w około 5% – czyli 940 pacjentów (na około 18 tys. pts w B.29). w 2023 r. – w 2 roku finansowania (łącznie ilość pacjentów w B.29 określana jest na 19 574) – szacowana ilość pacjentów, którzy otrzymają okrelizumab to 2200 pts (11,2%)”	„Szacunki własne oraz dane z raportu MZ i NFZ”

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS), w tym strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

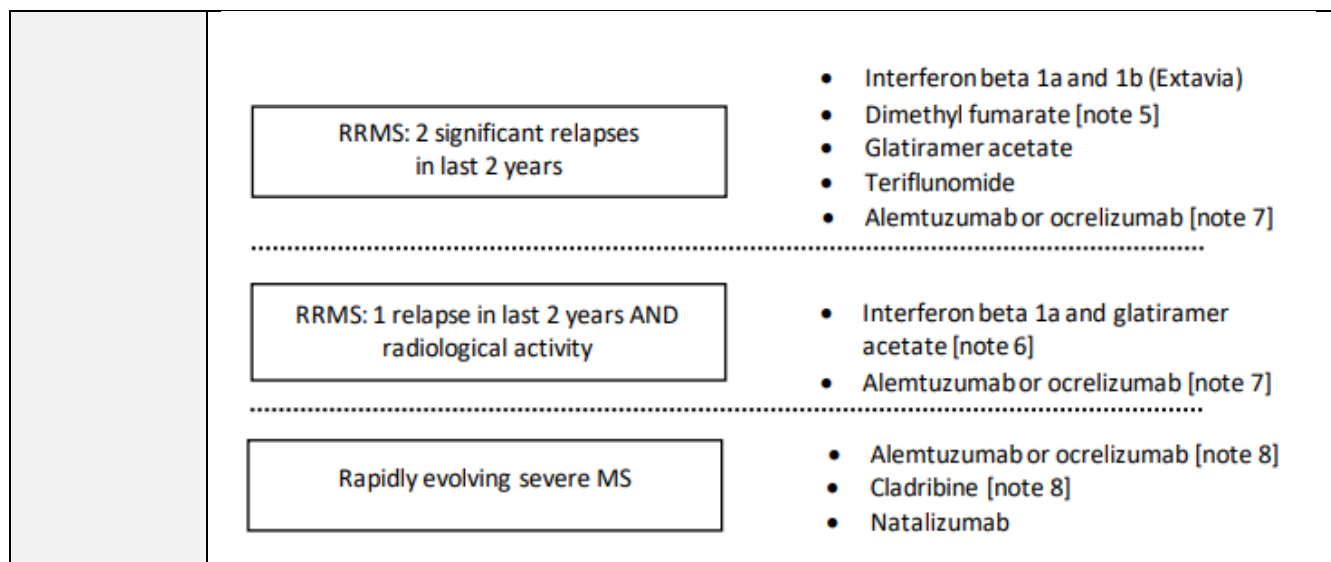
- PTN (Polskie Towarzystwo Neurologiczne) <https://ptneuro.pl>,
- ECTRIMS/EAN (The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis oraz The European Academy of Neurology) <https://www.ectrims.eu/>, <https://www.ean.org/>,
- AAN (American Academy of Neurology) <https://aan.com/>
- NHS (National Health Service Commissioning Board) <https://nhs.uk/>,
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) <https://nice.org.uk.uk/>,
- ABN (Association of British Neurologists) <https://theabn.org/>,

Wyszukiwanie przeprowadzono 22 kwietnia 2021 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej, skupiając się na wytycznych nie starszych niż 5 lat. Wykorzystano słowa kluczowe: *relapsing-remitting*, *multiple sclerosis*, *RRMS*, *Ocrevus*, *ocrelizumab*, *guidelines*, *consensus*. W wyniku przeszukiwania odnaleziono łącznie 12 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowe, międzynarodowe i wytyczne zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w ośmiu odnalezionych wytycznych (najnowszych – z ostatnich 5 lat) przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

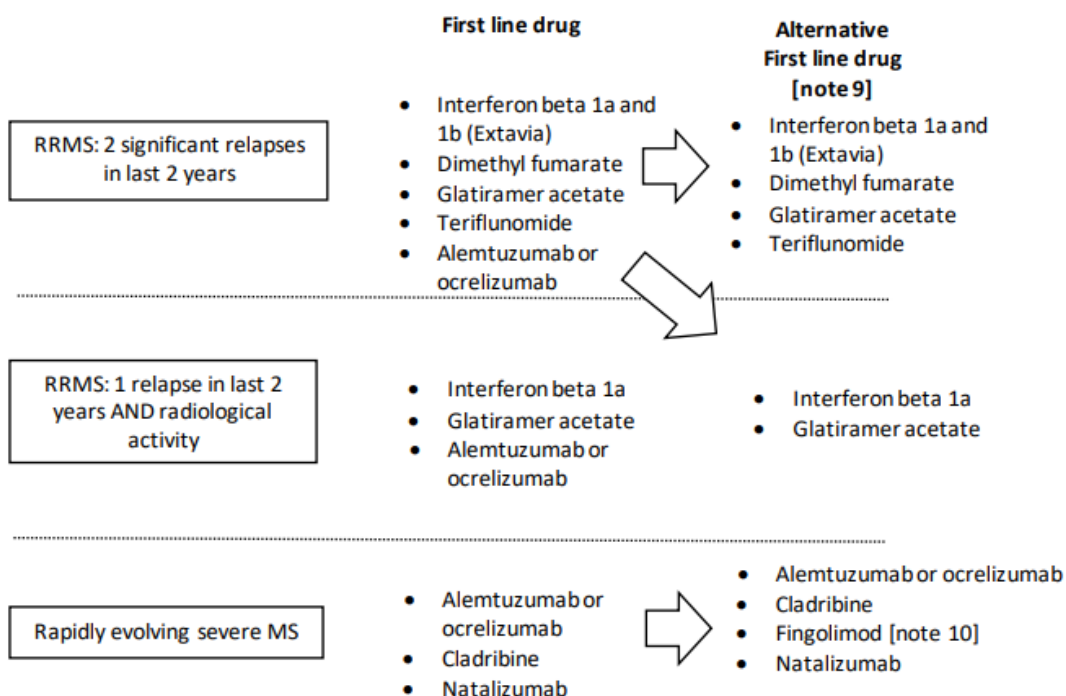
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2016 (Polska)	<b>Leczenie stwardnienia rozsianego Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego</b> <b>Leczenie postaci rzutowo-remisyjnej</b> Leki modyfikujące przebieg MS (DMD, ang. disease modifying drug) dzieli się na leki pierwszego wyboru (I linii) oraz leki drugiego wyboru (II linii). Terapię rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru. W przypadku aktywnego

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przebiegu choroby pomimo stosowania tych leków lub aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES) stosuje się leki drugiej linii.</p> <p>Do leków pierwszej linii zalicza się interferon beta-1a (s.c.), interferon beta-1b (s.c.), pegylowany interferon beta-1a (s.c.), octan glatirameru (s.c.). Terapia ww. lekami powinna być kontynuowana, póki jest skuteczna i dobrze tolerowana. Zalecana jest u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby, w razie wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć zmianę leku na inny znajdujący się w obrębie tej grupy.</p> <p>W zastosowaniu znajdują się również doustne leki z substancjami czynnymi teryflunomidem i fumaranem dimetylu. Podczas wystąpienia aktywności radiologicznej choroby, przy braku innych objawów świadczących o progresji choroby, należy rozważyć zmianę leku na inny w obrębie grupy leków pierwszego wyboru.</p> <p>Zaleca się zmianę dotychczas stosowanej terapii I linii na terapię II linii w przypadku braku odpowiedzi na leczenie pierwszej linii, uwzględniając potencjalne korzyści wynikające z zastosowania preparatów o silniejszym działaniu oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u chorego.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
Up To Date 2021	<p><b>Początkowe leczenie dorosłych pacjentów z RRMS za pomocą DMT (terapii modyfikujących przebieg choroby, ang. disease modifying therapies)</b></p> <p>Dla pacjentów ze stwierdzonym RRMS rekomendowane są natalizumab, <b>okrelizumab</b>, rytuksymab, ofatumumab, fumaran dimetylu, fumaran dyroksymelu, fumaran monometylu, fingolimod lub inne S1P, teryflunomid, interferony beta-1a, beta-1b, pegylowany interferon beta-1a oraz octan glatirameru. Klinicyści powinni dobrać terapię indywidualnie dla każdego chorego, biorąc pod uwagę prognozowany przebieg choroby, preferencje chorego, profil bezpieczeństwa, koszt leczenia, dostęp do leku oraz utrudnienia związane ze sposobem podawania.</p> <p>Dla pacjentów z mniej aktywną postacią RRMS oraz preferujących postać DMT doustną, leczenie powinno rozpocząć się od fumaranu dimetylu lub fingolimodu. Zalecane jest ścisłe monitorowanie chorych ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Potencjalne działanie toksyczne na zarodek lub płód (działanie teratogenne) teryflunomidu i kladyr biny wiąże się z ich ograniczonym stosowaniem. Kladyr bina znajduje zastosowanie u pacjentów z nasilającą się chorobą podczas leczenia innym DMD lub z brakiem tolerancji na pozostałe DMD. Chorzy, którzy preferują bezpieczeństwo i akceptują związaną z nim obniżoną skuteczność leczenia, mogą rozpocząć leczenie interferonem beta-1a lub octanem glatirameru.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
ECTRIMS/EAN 2018 (Europa)	<p><b>Wytyczne kliniczne ECTRIMS/EAN dot. leczenia chorych ze stwierdzonym stwardnieniem rozsianym</b></p> <p>Należy zaproponować pacjentom ze stwierdzonym RRMS wczesne leczenie za pomocą DMD (rekomendacja silna).</p> <p>Dla aktywnego RRMS należy wybrać terapię spośród dostępnych leków, tj. interferon beta-1b, interferon beta-1a, pefinterferon beta 1-a, octan glatimeru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kladyrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab, <b>okrelizumab</b>, alemtuzumab. Wybór leku powinien zależeć od czynników takich jak: charakterystyka pacjenta oraz choroby współistniejące, aktywność i nasilenie choroby, profil bezpieczeństwa leku, dostępność leku. (konsensus).</p> <p>Należy zaoferować choremu zmianę terapii interferonem lub octanem glatirameru w przypadku objawienia się aktywności choroby (silna).</p> <p>Należy rozważyć kontynuację leczenia DMD w przypadku stabilności klinicznej i braku nowych ognisk Gd+ w obrazie rezonansu magnetycznego oraz wykazanej u pacjenta tolerancji na terapię/braku poważnych działań niepożądanych (słaba).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i></p> <p><i>Silna – czynniki wpływające na siłę rekomendacji obejmowały jakość danych naukowych, istotne dla pacjenta punkty końcowe i koszty stosowania;</i></p> <p><i>Słaba – zmienność preferencji i wartości lub większa niepewność. Zalecenie jest wydawane z mniejszą pewnością/ wyższym kosztem/ wyższym zużyciem zasobów;</i></p> <p><i>Konsensus – osiągniany przez ekspertów poprzez zmodyfikowaną technikę grup nominalnych (ang. modified nominal group technique).</i></p>
NHS 2019 (Wielka Brytania)	<p><b>Schemat leczenia stwardnienia rozsianego za pomocą terapii modyfikujących leczenie</b></p> <p><u>Schemat pierwszej linii leczenia RRMS:</u></p>



**Rysunek 1. Schemat pierwszej linii leczenia RRMS [NHS 2019]**

- interferon beta, octan glatirameru i teryflunomid – RRMS (niebędącym ostrym, postępującym (RES) RRMS) – terapie bezpieczne oraz efektywne;
- fumaran dimetylu – istnieją dowody wyższej efektywności w zapobieganiu rzutom niż interferon beta, octan glatirameru i teryflunomid;
- interferon beta, octan glatirameru – pacjenci z pojedynczym większym rzutem w ciągu ostatnich dwóch lat, bez dowodu postępowania choroby w obrazie MRI;
- alemtuzumab – RRMS niebędącym RES RRMS – opcja terapeutyczna o wyższym ryzyku stosowania, wyłącznie po akceptacji klinicysty i pacjenta;
- alemtuzumab, okrelizumab, kladyrybina – opcja terapeutyczna, uważana za opcję bezpieczniejszą niż natalizumab w przypadku wysokiego miana wirusowego Johna Cunninghama;



**Rysunek 2. Schemat leczenia w przypadku braku tolerancji leczenia w pierwszej linii [NHS 2019]**

- w przypadku pacjenta, który stracił tolerancję na stosowany lek, możliwa jest zmiana na inny lek modyfikujący chorobę (DMD), nawet jeżeli rzutowość choroby wyklucza pacjenta z klasyfikacji do leczenia w pierwszej linii;



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fingolimod jest opcją terapeutyczną jako substytut natalizumabu, w przypadku, gdy u pacjenta istnieje ryzyko rozwinięcia się postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
<p><b>NICE 2018 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Terapie immunomodulujące w leczeniu stwardnienia rozsianego</b></p> <p>Alemtuzumab jest rekomendowany w leczeniu dorosłych z aktywną RRMS.</p> <p>Interferon beta i octan glatimeru nie są rekomendowanymi opcjami terapeutycznymi. Istnieje ryzyko utraty jakości życia w przypadku pominięcia planowanej dawki. O zmianie terapii powinien decydować lekarz prowadzący.</p> <p>Fumaran dimetylu jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna dla dorosłych pacjentów ze stwierdzonym aktywnym RRMS (definiowany jako 2 klinicznie istotne napady w ciągu ostatnich 2 lat), wyłącznie w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niepotwierzonego RRMS o wysokiej aktywności lub RES RRMS oraz</li> <li>• podmiot odpowiedzialny dostarczy fumaran dimetylu zredukowany o koszt określony w RSS.</li> </ul> <p>Teryflunomid jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna dla dorosłych z aktywną postacią RRMS w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• braku stwierdzonej RRMS o wysokiej aktywności lub RES RRMS oraz</li> <li>• podmiot odpowiedzialny dostarczy teryflunomid zredukowany o koszt określony w RSS.</li> </ul> <p>Kladrybina jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna dla aktywnego RRMS u dorosłych pacjentów w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szybko postępującego ciężkiego RRMS oznaczającego co najmniej 2 napady w okresie ostatniego roku i jedna zmiana Gd+ w obrazie rezonansu magnetycznego,</li> <li>• braku odpowiedzi na leczenie RRMS, definiowany jako jeden napad w okresie ostatniego roku oraz aktywność choroby potwierdzona obrazem rezonansu magnetycznego.</li> </ul> <p>Fingolimod jest zalecany u dorosłych pacjentów ze stwierdzoną wysoce aktywną postacią RRMS w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stałej lub narastającej częstości napadów w porównaniu do roku poprzedniego pomimo leczenia interferonem beta oraz</li> <li>• podmiot odpowiedzialny dostarczy fingolimod zredukowany o koszt określony w RSS.</li> </ul> <p>Natalizumab jest zalecany do leczenia RES RRMS.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
<p><b>AAN 2018 (USA)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące terapii immunomodulujących u dorosłych pacjentów z MS</b></p> <p>Lekarze powinni przedstawić możliwość terapii <b>immunomodulującej</b> pacjentom z napadowymi postaciami MS z niedawno potwierdzonymi napadami lub zmianami w MRI (siła rekomendacji B).</p> <p>Pacjenci, u których nie stwierdzono rzutu choroby przez ostatnie 2 lata lub zmian w MRI, powinni mieć wykonywane obrazowanie raz do roku przez pierwsze 5 lat oraz być ściśle monitorowani zamiast rozpoczynać terapię DMD (C).</p> <p>Lekarz powinien rozważyć zmianę leczenia na inny lek <b>immunomodulujący</b>, gdy pacjent w ciągu pierwszego roku leczenia doświadcza jeden lub więcej rzutów choroby, 2 lub więcej nowych zmian w MRI lub pogłębienia stanu niepełnosprawności (B). Podczas zmiany terapii na inny DMD powinno się ocenić stopień aktywności choroby, przyswajalność, profil bezpieczeństwa oraz mechanizm działania DMD (B).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i></p> <p>A – określa wymóg stosowania się lekarzy do zaleceń</p> <p>B – określa powinność stosowania się lekarzy do zaleceń</p> <p>C – określa możliwość stosowania się lekarzy do zaleceń</p>
<p><b>SSN 2016 (Hiszpania)</b></p>	<p><b>Konsensus SSN w sprawie leczenia MS z 2016 roku</b></p> <p>Chorzy z nowozdiagnozowaną RRMS (rzut choroby lub zmiany w MRI w ciągu ostatniego roku) mogą przystąpić do terapii lekami <b>immunomodulującymi</b> pierwszego wyboru. Dobór leku spośród zalecanych (octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu oraz 4 prezentacje interferonu beta) zależy od obrazu klinicznego, profilu bezpieczeństwa, wieku, płci, planowanej ciąży, chorób współistniejących i preferencji pacjenta.</p> <p>W sytuacji wystąpienia działań niepożądanych chorzy mogą zmienić leczenie na inny lek. Zmiana dobrze tolerowanego leku podawanego przez iniekcje nie powinien być zastąpiony przez lek podawany doustnie, gdy u pacjenta brak jest potwierdzonej aktywności klinicznej lub radiologicznej choroby.</p> <p>W przypadku wykazanego braku efektywności terapii pacjenci, u których potwierdza się rzuty choroby lub nowe zmiany w MRI, ale nie pogarsza się stopień niepełnosprawności, mogą zacząć terapię innym lekiem doustnym lub iniekcyjnym. Nie wykazano wzrostu efektywności związanej ze zmianą leku.</p> <p>Jeżeli, pomimo stosowania terapii pierwszego wyboru, następują rzuty choroby, wpływające na stopień niepełnosprawności, zaleca się przejście pacjenta na terapię drugiego wyboru, tzn. leczenie natalizumabem, fingolimodem lub alemtuzumabem.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
<p><b>ABN 2015 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Wytyczne ABN 2015 dotyczące decyzji o rozpoczęciu leczenia MS terapią immunomodulującą</b></p> <p>Pacjenci ze stwierdzoną aktywną postacią RRMS powinni rozpocząć leczenie za pomocą DMD. Najczęściej trapię rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru, takich jak fumaran dimetylu, fingolimod, interferony beta, octan glatirameru i teryflunomid, z czego fumaran dimetylu oraz fingolimod odznaczają się przewagą pod względem drogi podania (doustne) oraz efektywności klinicznej. Chorzy z aichmofobią mogą preferować leki doustne.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku RRMS o wysokiej aktywności, tzn. występowaniu częstych rzutów choroby i/lub zmian w obrazie rezonansu magnetycznego pomimo leczenia lekami pierwszego wyboru, rekomenduje się terapię lekami drugiego wyboru natalizumabem lub alemtuzumabem.</p> <p>Obawiając się ryzyka związanego z działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez leki drugiego wyboru istnieje możliwość zmiany terapii na inny lek, również należący do grupy pierwszego wyboru. Zaznacza się przewagę fingolimodu i fumaranu dimetylu nad interferonami beta, octanem glatirameru oraz teryflunomidu.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>

Wszystkie wymienione powyżej wytyczne praktyki klinicznej dla pacjentów z RRMS w ramach terapii I linii zalecają stosowanie jednego z leków modyfikujących przebieg choroby, m.in. interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu czy teryflunomidu. Dodatkowo w części wytycznych alternatywnie dopuszcza się fingolimod. Najnowsze wytyczne (Up to Date 2021, ECTRIMS/EAN 2018) zawierają także rekomendacje dla terapii okrelizumabem. W pozostałych wytycznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania wnioskowanej technologii. Niewątpliwym wpływ może mieć fakt, iż powstały one przed rejestracją tego leku, która miała miejsce w 2018 roku. Ponadto w wytycznych podkreśla się, że wybór właściwej terapii (w tym okrelizumabu) zależy od wielu czynników, do których należą: charakterystyka wyjściowa i choroby współistniejące pacjenta, ciężkość/aktywność choroby, profil bezpieczeństwa terapii oraz dostępność leku.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, braku tolerancji na leczenie lub odpowiedzi na leczenie zaleca się zmianę leku DMT (modyfikującego przebieg choroby) na inny z grupy leków pierwszego wyboru. W przypadku pogorszenia się stanu niepełnosprawności pacjenta, wzrostu częstości rzutów choroby i/lub stwierdzenia za pomocą MRI nowe zmiany w mózgu, należy przejść na terapię drugiego wyboru. Zgodnie z polskimi wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów, u których występuje wyłącznie radiologiczna aktywność choroby pomimo stosowanego leczenia także można rozważyć zmianę leku w obrębie preparatów stosowanych w ramach I linii leczenia.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów. Otrzymano pięć odpowiedzi (w tym jedną odpowiedź z Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego). Cztery odpowiedzi od ekspertów-klinicyistów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertek klinicznych**

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			
<b>Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik, Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii</b>					
„Tekwidera”	„41%”	„V”	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	„NEDA = 28%”
„Interferony”	„44%”	„38%”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„NEDA = 14-29%”
„Ocatan glatirameru”	„13%”	„13%”	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Brak danych”
„Teryflunomid”	„8%”	„8%”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Teryflunomid 23%”
<b>Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie neurologii</b>					
„Interferon beta”	„35%”	„30%”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Szacunki własne”

„Octan glatirameru”	„15%”	„15%”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
„Fumaran dimetylu”	„40%”	„35%”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
„Teryflunomid”	„10%”	„10%”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Dr hab. n. med. Alicja Kalinowska-Łyszczarz, Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu</b>					
„Beta-interferony i octan glatirameru (leki parenteralne)”	„Ok. 50%”	„Ok. 45%”	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>„Okrelizumab jest lekiem ewidentnie bardziej skutecznym niż parenteralne i doustne leki obecnie stosowane</p> <p>[McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, Bennett I, Edwards S. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2019 Apr;29:55-61. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.040.</p> <p>Anna He, Bernard Merkel, JWLBrown et al. The Lancet Neurology; Volume 19, Issue 4, April 2020, Pages 307-316</p> <p>Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. “</p>
„Fumaran dimetylu i teryflunomid (leki doustne)”	„Ok. 50%”	„Ok. 45%”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>„Według <u>niektórych</u> doniesień fumaran dimetylu jest bardziej skuteczny niż pozostałe z wymienionych obecnie stosowanych terapii.</p> <p>Lorscheider J, Benkert P, Lienert C, Hänni P, Derfuss T, Kuhle J, Kappos L, Yaldizli Ö. Comparative analysis of dimethyl fumarate and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol. 2021</p>

					Mar;268(3):941-949. doi: 10.1007/s00415-020-10226-6"
<b>Prof. dr hab. n. med. i n. o zdrowiu Monika Adamczyk-Sowa, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach oraz Prezes Elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego</b>					
„Octan glatirameru, interferony beta 1b”	„Ok.25-30%”	„Ok. 15%”	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Ref. z pkt 4”
„Fumaran dimetylu”	„Ok. 45-50%”	„Ok. 35-40%”	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	„Ref. z pkt 4”
„Teryflunomid”	„Ok. 25-30%”	„Ok. 25%”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Ref. z pkt 4” <sup>2</sup>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 32), w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- fumaran dimetylu,
- octan glatirameru,
- interferon beta-1b,
- interferon beta-1a,
- peginterferon beta-1a,
- teryflunomid.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>fumaran dimetylu</b>							
Tecidifera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	14 kaps.	00646520415445	1021,68	1072,76	1072,76	bezpłatny	0
Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 kaps.	00646520415452	4086,72	4291,06	4291,06	bezpłatny	0
<b>octan glatirameru</b>							
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp-strzyk.	05909990017065	3240,00	3402,00	2447,17	bezpłatny	0
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	05909991216382	3510,00	3685,50	2097,57	bezpłatny	0
Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	28 amp.-strz. po 1 ml	05909991282882	2330,64	2447,17	2447,17	bezpłatny	0
Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	05909991353926	1998,00	2097,90	2097,90	bezpłatny	0
<b>interferon beta-1b</b>							

<sup>2</sup> **Komentarz Analityka Agencji:** „Ref. z pkt. 4” to: Rejestr SMPT (Neurol Neurochir Pol 2020; 54 (2): 161–168)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 µg	15 zest.	05909990619375	2674,08	2807,78	2807,78	bezpłatny	0
<b>interferon beta-1a</b>							
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	05909990008148	2928,68	3075,11	3075,11	bezpłatny	0
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	05909991001407	2928,68	3075,11	3075,11	bezpłatny	0
Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	05909990874934	3855,60	4048,38	4048,38	bezpłatny	0
Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	05909990728497	3855,60	4048,38	4048,38	bezpłatny	0
<b>peginterferon beta-1a</b>							
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520442274	3075,12	3228,88	3228,88	bezpłatny	0
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520442113	3075,12	3228,88	3228,88	bezpłatny	0
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520441970	3075,12	3228,88	2027,74	bezpłatny	0
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520437201	3075,12	3228,88	2027,74	bezpłatny	0
<b>teryflunomid</b>							
Aubagio, tabl. powł., 14 mg	28 szt.	05909991088170	2991,60	3141,18	3141,18	bezpłatny	0

W Polsce pacjenci z RRMS mogą także korzystać także z leczenia DMT (leki modyfikujące przebieg choroby, ang. disease-modifying therapies) refundowanego przez Ministerstwo Zdrowia w ramach innego programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, który obejmuje finansowanie fingolimodu, natalizumabu, alemtuzumabu, kladyrybiny a także okrelizumabu. Program lekowy B.46 skierowany jest do pacjentów z RRMS uprzednio nieskutecznie leczonych w ramach programu B.29, a także chorych z szybko rozwijającą się ciężką postacią MS lub PPMS i nie dotyczy populacji docelowej niniejszej analizy, tzn. pacjentów z RRMS leczonych w ramach I linii leczenia lub zmieniających terapię w obrębie refundowanych leków I linii.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fumaran dimetylu 240 mg BID (DMF);</li> <li>Interferon beta 1a podawany podskórnie 44 mcg TIW (IFNB-1a SC);</li> <li>Interferon beta 1a podawany domięśniowo 30 mcg QW (IFNB-1a-IM)</li> <li>Interferon beta 1b podawany podskórnie 250 mcg EOD (IFNB-1b-SC)</li> <li>Pegylowany interferon beta 1a 125 mg Q2W (peg-IFNB-1a)</li> <li>Octan glatirameru 20 mg QD lub 40mg TIW (GA)</li> <li>Teryflunomid 14 mg QD (TERI)</li> </ul>	<p>„Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – czyli opcja terapeutyczna, która w praktyce będzie zastępowana przez ocenianą interwencję. Aktualne wytyczne praktyki klinicznej dla pacjentów z RRMS w ramach terapii I linii zalecają stosowanie jednego z leków modyfikujących przebieg choroby, m.in. interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu czy teryflunomidu. Najnowsze wytyczne zawierają także rekomendacje odnośnie do terapii okrelizumabem. Polska praktyka kliniczna uwarunkowana jest poprzez aktualny status refundacyjny i w znacznej mierze odpowiada rekomendacjom określonym w wytycznych praktyki klinicznej. W Polsce terapie stosowane w RRMS refundowane są w ramach dwóch programów lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” (ICD-10, G35), leczenie lub zmiana leków: interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a albo teryflunomid;</li> <li>B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego” (ICD-10, G35).</li> </ul> <p>Populację docelową analiz HTA stanowią pacjenci uwzględnieni w programie lekowym B.29, a zatem <b>komparatorami dla okrelizumabu są leki dostępne w tym programie</b>. Terapie te w praktyce klinicznej będą zastępowane przez ocenianą interwencję, przez co stanowią technologie referencyjne w analizie klinicznej. Zgodnie z danymi NFZ, aktualnie najczęściej stosowanym lekiem z tej grupy jest fumaran dimetylu (42% udziału), drugim najczęściej stosowanym jest interferon beta 1b, następnie interferon beta 1a, octan glatirameru, teryflunomid, a najmniej chorych stosuje aktualnie pegylowany interferon beta.”</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi HTA Agencji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Z uwagi na to, że wnioskowane jest dołączenie okrelizumabu do programu lekowego B.29, wnioskodawca, jako komparatory, przyjął wszystkie technologie medyczne dostępne w ramach wspomnianego programu lekowego, co w opinii Analityków Agencji jest prawidłowym rozwiązaniem.</p> <p>Uwzględnione komparatory są zgodne z rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, jakie musi spełniać analiza wnioskodawcy, które wymaga porównania z co najmniej jedną technologią medyczną.</p>

**Komentarz Analityka Agencji:** Należy także zwrócić uwagę, iż aktualnie w Agencji trwają prace nad wnioskiem refundacyjnym dotyczącym innego leku, który ma być stosowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.

## 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

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa okrelizumabu (OKR) stosowanego jako leczenie I rzutu u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił wyniki porównania względem siedmiu komparatorów: interferonu beta 1a podawanego domięśniowo, interferonu beta 1a podawanego podskórnym, pegylowanego interferonu beta 1a, interferonu beta 1b podawanego podskórnym, fumaranu dimetylu, octanu glatirameru oraz teryflunomidu.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	„Dorośli pacjenci z potwierdzonym klinicznie aktywnym RRMS. Rozszerzono do wszystkich pacjentów z RRMS, bez względu na stopień zaawansowania, uprzednie leczenie i zastosowane kryteria diagnostyczne”	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Postać MS pierwotnie postępująca;</li> <li>Postać MS wtórnie postępująca;”</li> </ul>	Kryteria selekcji dopuszczają, aby badania obejmowały pacjentów z postacią wysoce aktywną rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego oraz stosowania interwencji w populacji kwalifikującej się do programu lekowego B.46.
<b>Interwencja</b>	„Okrelizumab zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem”	Nie określono	Brak uwag
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>„fumaran dimetylu (DMF);</li> <li>interferon beta 1a podawany podskórnym (IFNB-1a-SC);</li> <li>interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM);</li> <li>interferon beta 1b podawany podskórnym (IFNB-1b-SC);</li> <li>pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a);</li> <li>octan glatirameru (GA);</li> <li>teryflunomid (TERI);</li> </ul> <p>Do porównania sieciowego włączano badania oceniające terapie wymienione powyżej względem placebo (PLC) lub między sobą.</p> <p>Do porównania sieciowego ww. substancje kwalifikowane były jako interwencje</p> <p>Stosowane zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem”</p>	„Dawkowanie inne niż zarejestrowane. Porównanie sieciowe: badania porównujące ze sobą wyłącznie różne dawki tego samego leku”	Brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Rzuty choroby oceniane jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>roczna częstość rzutów choroby (ARR);</li> <li>odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby;</li> </ul> </li> <li>Poziom niesprawności oceniany jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>progresja niesprawności utrwalona przez 12 tyg. (CDP12);</li> <li>progresja niesprawności utrwalona przez 24 tyg. (CDP24);</li> <li>utrwalona poprawa sprawności trwająca przez 12 tyg.;</li> </ul> </li> <li>Zmiany w obrazie MRI definiowane jako:</li> </ul>	Nie określono	W kryteriach włączenia zdefiniowanych przez wnioskodawcę nie odniesiono się do jakości i długości życia pacjentów.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o brak zmian Gd+ w obrazie T1;</li> <li>o brak nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2;</li> <li>o liczba zmian Gd+ w obrazie T1;</li> <li>o liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2;</li> <li>o liczba nowych zmian hipointensywnych w obrazie T1;</li> <li>o procentowa zmiana objętości mózgu;</li> <li>• Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli brak aktywności choroby (NEDA) oraz brak aktywności i progresji choroby (NEPAD);</li> <li>• Jakość życia oceniona za pomocą skali SF-36 i ocena funkcjonowania pacjenta wg złożonej skali sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC);</li> <li>• Zaprzeszanie terapii z jakiegokolwiek powodu i z powodu AE;</li> <li>• Bezpieczeństwo terapii”</li> </ul>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Badania kliniczne z randomizacją o przynajmniej 48-tygodniowym okresie obserwacji;</li> <li>• Badania obserwacyjne porównawcze, a w przypadku braku badań porównawczych – badania obserwacyjne dla interwencji (np. seria przypadków, rejestr);</li> <li>• Przeglądy systematyczne dla interwencji;</li> </ul> <p>Porównanie sieciowe: zawierające porównania umożliwiające dokonanie przejść w metaanalizie sieciowej”</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Badania kliniczne bez randomizacji, w tym jednoramienne,</li> <li>• Badania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi</li> <li>• Opisy pojedynczych przypadków.</li> <li>• Badania obserwacyjne (porównanie sieciowe)”</li> </ul>	„Zakres analizy klinicznej wnioskodawcy obejmuje badania umożliwiające ocenę skuteczności klinicznej, ale również ocenę skuteczności praktycznej. Kryteria włączenia nie wykluczają badań o najwyższej jakości”
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim;</li> <li>• Badania w postaci: <ul style="list-style-type: none"> <li>o pełnotekstowych publikacji głównych;</li> <li>o raportów z badań klinicznych, a także doniesień konferencyjnych wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej”</li> </ul> </li> </ul>	Nie określono	Brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, Biomed Central (przez PubMed), The Cochrane Library (CENTRAL), rejestrach badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register), stronach internetowych konferencji, towarzystw, i organizacji zajmujących się problematyką stwardnienia rozsianego (ECTRIMS, ACTRIMS, EAN, NMSS, AAN), stron internetowych wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA) oraz stron producenta leku okrelizumab (Roche). Wyszukiwania dokonano w październiku 2020 roku i zaktualizowano je w grudniu 2020 roku.

W opinii analityków Agencji strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji i populacji.

Na wszystkich etapach selekcja badań wnioskodawcy dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano



w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline przez PubMed, Embase przez Ovid oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej oraz wnioskowanej technologii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 28.04.2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badania: Mayer 2019, Sellner 2020, Bolling 2020 oraz Buttmann 2020. Wnioskodawca uwzględnił ww. publikacje w ramach przekazanych uzupełnień wymagań minimalnych i zaktualizowanej AKL wnioskodawcy.

Dodatkowo, na stronie ClinicalTrials.gov Analitycy Agencji odnaleźli informacje o trwającej rekrutacji do badania: NCT04387734, dotyczącego oceny skuteczności OKR w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, jednakże do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nie zidentyfikowano żadnych wyników niniejszego badania.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania:

- 2 badania dotyczące OKR w porównaniu do IFNB-1a-SC (OPERA I, OPERA II) wraz z ich przedłużeniami opisane w 34 publikacjach;

Badania OPERA I i OPERA II to dwa równoległe przeprowadzane badania 3 fazy, do których włączono odpowiednio 821 oraz 835 pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego. W badaniach uczestniczyli pacjenci uprzednio nieleczeni oraz leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT). Chorych przydzielono do jednej z dwóch grup – okrelizumab podawany dożylnie co 24 tygodnie w dawce 600 mg lub interferon beta 1a podawany podskórnym 3 razy w tygodniu w dawce 44µg. Poza 2-letnią fazą randomizowaną, badania OPERA obejmowały również otwartą fazę przedłużenia, w ramach której wszyscy pacjenci stosowali OKR.

- 22 badania dla uwzględnionych komparatorów umożliwiające utworzenie sieci połączeń na potrzeby MTC, opisane w 23 publikacjach:
  - 1 badanie IFNB-1a-SC vs. PLC (PRISMS);
  - 1 badanie IFNB-1b-SC vs. PLC (IFNB MS);
  - 2 badania IFNB-1a-IM vs. PLC (BRAVO, MSCRG);
  - 2 badania IFNB-1a-SC vs. IFNB 1a IM (EVIDENCE, Etemadifar 2006);
  - 2 badania IFNB 1a IM vs. IFNB 1b SC (INCOMIN, Stępień 2013);
  - 1 badanie IFNB-1a-SC vs. IFNB-1a-IM vs GA (Calabrese 2012);
  - 1 badanie PEG-INFNB-1a vs. PLC (ADVANCE);
  - 1 badanie IFNB-1a-IM vs. GA (CombiRx);
  - 1 badanie IFNB-1a-SC vs. GA (REGARD);
  - 1 badanie IFNB-1b-SC vs. GA (BEYOND);
  - 3 badania GA vs. PLC (Boiko 2018, Bornstein 1987, GALA);
  - 2 badania GA vs. DMF vs PLC (Copolymer 1 MS, CONFIRM)
  - 1 badanie DMF vs. PLC (DEFINE);
  - 2 badania TER1 vs. PLC (TEMPO, TOWER);
  - 1 badanie TER1 vs. IFNB-1a-SC (TENERE);

W ramach wyszukiwania publikacji wtórnych odnaleziono 9 przeglądów systematycznych dotyczących OKR (Deleu 2016, Giovannoni 2020, Siddiqui 2017, Li 2019, Lucchetta 2019, Lucchetta 2018, McCool 2019, Rae-Grant 2018, Ng 2020).

Ponadto wnioskodawca zidentyfikował trzy badania jednoramienne dotyczące OKR (CASTING, CHORDS, ENSEMBLE) opublikowane dotychczas jedynie w formie doniesień konferencyjnych. Badania te ze względu na metodykę (nRCT) nie spełniły kryteriów włączenia do AKL. Wnioskodawca zdecydował o przedstawieniu tych badań, celem uzupełnienia analizy klinicznej.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>OPERA I</b></p> <p><b>Hauser 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>F. Hoffmann – La Roche</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, prowadzone w grupach równoległych.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u></p> <p><i>Superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>96 tyg. (okres interwencji) + 48 tyg. (okres obserwacji po zakończonym leczeniu)</p> <p><u>Czas trwania badania i fazy przedłużonej:</u></p> <p>sierpień 2011 r. – listopad 2019 r.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>OKR: infuzja dożylna w dawce 600 mg podawana co 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 300 mg, podana 1. i 15. dnia);</p> <p>IFNB-1a-SC: podawany podskórnie w dawce 44 µg 3 x w tygodniu</p> <p>PLC: podawane obu grupom w celu zachowania zaślepienia. Grupa OKR otrzymywała PLC zgodnie z dawkowaniem IFNβ-1a-sc, grupa IFNβ-1a-sc otrzymywała PLC zgodnie z dawkowaniem OKR.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u></p> <p>wszyscy pacjenci przed infuzją OKR/INF – 100 mg metyloprednizolonu; rekomendowano stosowanie profilaktycznego leczenia przeciwbólowego, przeciwgorączkowego i antyhistaminowego, jednak decyzja co do ich zastosowania zależała od decyzji ośrodka prowadzącego leczenie; dozwolone było leczenie reakcji związanych z podaniem leków.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 18–55 lat,</li> <li>• SM zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald z 2010 r.,</li> <li>• Uzyskanie wyniku w skali EDSS 0–5,5 pkt,</li> <li>• ≥ 2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed skringiem lub ≥ 1 kliniczny rzut choroby w ciągu ostatniego roku przed skringiem,</li> <li>• Wynik badania MRI mózgu wskazujący na nieprawidłowości związane z SM,</li> <li>• Brak neurologicznego pogorszenia przez co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania i 1. wizytą kontrolną badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnoza PPMS,</li> <li>• Uprzednia terapia celowana ukierunkowana na limfocyty B lub terapia innymi lekami immunosupresyjnymi, tj: alemtuzumabem, anty-CD4, kladrybiną, mitoksantronem, daklizumabem, DMF, teryflunomidem, lakwinimodem, radioterapią całego ciała lub transplantacja szpiku kostnego,</li> <li>• RRMS trwające &gt; 10 lat, przy jednoczesnym osiągnięciu podczas skringu wyn ku w skali EDSS ≤ 2 pkt.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Grupa OKR: 410 Grupa IFNβ-1a-SC: 411</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>ARR</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>CDP12, CDP24, CD112, całkowita liczba zmian Gd+, całkowita liczba nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych, całkowita liczba nowych zmian T1 zależnych, zmiana pkt w skali MSFC oraz w komponencie fizycznej skali SF-36, odsetek pacjentów z brakiem dowodów dotyczących aktywności choroby i wynikiem baseline ≥ 2 pkt w skali EDSS, bezpieczeństwo</p>
<p><b>OPERA II</b></p> <p><b>Hauser 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>F. Hoffmann – La Roche</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, prowadzone w grupach równoległych;</p> <p><u>Typ hipotezy:</u></p> <p><i>Superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>96 tyg. (okres interwencji) + 48 tyg. (okres obserwacji po zakończonym leczeniu)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 18–55 lat,</li> <li>• SM zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald z 2010 r.,</li> <li>• Uzyskanie wyniku w skali EDSS 0–5,5 pkt,</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>ARR</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>CDP12, CDP24, CD112, całkowita liczba zmian Gd+, całkowita liczba nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych, całkowita liczba nowych zmian T1 zależnych,</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>OPERA II</b> <b>Hauser 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann – La Roche</p>	<p><u>Czas trwania badania i fazy przedłużonej:</u> wrzesień 2011 r. – maj 2020 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> OKR: infuzja dożylna w dawce 600 mg podawana co 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 300 mg podana 1. i 15. dnia) IFNβ-1a-sc: podawany podskórnie w dawce 44 µg 3 x w tygodniu</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> wszyscy pacjenci przed infuzją OKR/INF – 100 mg metyloprednizolonu; rekomendowano stosowanie profilaktycznego leczenia przeciwbólowego, przeciwgorączkowego i antyhistaminowego, jednak decyzja co do ich zastosowania zależała od decyzji ośrodka prowadzącego leczenie; dozwolone było leczenie reakcji związanych z podaniem leków.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed skringiem lub ≥ 1 kliniczny rzut choroby w ciągu ostatniego roku przed skringiem,</li> <li>• Wynik badania MRI mózgu wskazujący na nieprawidłowości związane z MS,</li> <li>• Brak neurologicznego pogorszenia przez co najmniej 30 dni przed skringiem i 1. wizytą kontrolną badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnoza PPMS,</li> <li>• Uprzednia terapia celowana ukierunkowana na limfocyty B lub terapia innymi lekami immunosupresyjnymi, tj: alemtuzumabem, anty-CD4, kladrybiną, mitoksantronem, daklizumabem, DMF, teryflunomidem, lakwinimodem, radioterapią całego ciała lub transplantacja szpiku kostnego,</li> <li>• RRMS trwające &gt; 10 lat, przy jednoczesnym osiągnięciu podczas skringu wyniku w skali EDSS ≤ 2 pkt.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa OKR: 417 Grupa IFNβ-1a-sc: 418</p>	<p>zmiana pkt w skali MSFC oraz w komponencie fizycznej skali SF-36, odsetek pacjentów z brakiem dowodów dotyczących aktywności choroby i wynikiem baseline ≥ 2 pkt w skali EDSS, bezpieczeństwo</p>

Szczegółowy opis badań OPERA I oraz OPERA II znajduje się w rozdziale 4.1., AKL wnioskodawcy oraz w rozdziale Aneks B, rozdz B.1., Analizy dodatkowej wnioskodawcy (Aneks). Pozostałe badania włączone do przeglądu wnioskodawcy włączone do porównania pośredniego, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów (tj. ADVANCE, BEYOND, Bolko 2018, Bornstein 1987, BRAVO, Calabrese 2012, CombiRx, CONFIRM, Copolymer 1 MS trial, DEFINE, Etemadifar 2006, EVIDENCE, GALA, IFNB MS, INCOMIN, MSCRG, PRISMS, REGARD, Stępień 2013, TEMSO, TENERE, TOWER) zostały opisane w rozdziale 4.2. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości uwzględnionych w przeglądzie systematycznym badań. Jakość badań randomizowanych została sprawdzona za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook (rozdz. 4.2.2. AKL wnioskodawcy). Włączone do AKL wnioskodawcy opracowania wtórne oceniono za pomocą AMSTAR II (rozdz. 7 AKL wnioskodawcy). Natomiast badania jednoramienne zostały ocenione za pomocą skali NICE (analiza dodatkowa AKL, Aneks, rozdz. 7.)

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach OPERA I oraz OPERA II zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Badania charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego w większości analizowanych obszarów. Wysokie ryzyko błędu w obu pracach przypisano w obszarze kompletności danych co było spowodowane nierównomiernym i nieoczekiwanym odsetkiem pacjentów, którzy zaprzestali terapii w grupie OKR i IFNB-1a-SC (odpowiednio 11% vs 17% w OPERA I oraz 14% vs 23% w OPERA II). Poniższa tabela przedstawia zweryfikowane przez analityków stanowisko z AKL wnioskodawcy, dotyczące jakości badań.

Tabela 16. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analityków Agencji

Badanie	Rodzaj błędu							
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników
			Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników		
OPERA I	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie
OPERA II	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie

Pozostałe 22 badania RCT, odnoszące się do komparatorów, również zostały poddane ocenie przez wnioskodawcę korzystając z oceny ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane Handbook. Ocena ryzyka błędu różniła się w badaniach w zależności od obszaru. Ryzyko błędu dotyczące procesu randomizacji zostało ocenione w większości prac jako niskie. Z kolei ukrycie kodu alokacji w większości badań było niejasno opisane co przyczyniło się do oceny niejasnej dla obszaru dotyczącego błędu systematycznego. We wszystkich włączonych badaniach raportowano niskie ryzyko błędu w kontekście selektywnego raportowania wyników. W ponad połowie włączonych badań ryzyko popełnienia błędu systematycznego w obszarze dotyczącym kompletności danych uznano za niejasne. W 9 badaniach RCT, w obszarze dotyczącym zaślepienia pacjentów i personelu (zarówno w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa), stwierdzono wysokie ryzyko błędu. W żadnym z badań nie zidentyfikowano dodatkowych obszarów, które mogłyby obniżyć ryzyko błędu systematycznego. W poniższej tabeli przedstawiono zweryfikowane przez Analityków Agencji podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT uwzględnionych w analizie wnioskodawcy.

Tabela 17. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analityków Agencji

Badanie	Rodzaj błędu							
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników
			Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników		
ADVANCE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie
Copolymer 1 MS	niejasne	niejasne	niskie	niejasne	niskie	niejasne	niejasne	niskie
Bornstein 1987	niejasne	niejasne	niskie	niejasne	niskie	niejasne	niejasne	niskie
CONFIRM	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie	niskie	niejasne	niskie
CombiRx	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niejasne	wysokie	niskie

Calabrese 2012	niskie	niejasne	wysokie	niskie	wysokie	niskie	wysokie	niskie
REGARD	niskie	niejasne	wysokie	niskie	wysokie	niskie	wysokie	niskie
BEYOND	niskie	niejasne	wysokie	niskie	wysokie	niskie	niejasne	niskie
Etemadifar 2006	niejasne	niejasne	wysokie	niskie	wysokie	niskie	niskie	niskie
GALA	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
TEMZO	niskie	niejasne	niskie	niejasne	niskie	niejasne	niskie	niskie
TOWER	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niskie
TENERE	niejasne	niejasne	wysokie	niejasne	wysokie	niejasne	niejasne	niskie
MSCRG	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niskie
BRAVO	niskie	niejasne	wysokie	niskie	wysokie	niskie	niejasne	niskie
PRISMS	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
IFNB MS	niejasne	niejasne	niskie	niejasne	niskie	niejasne	niejasne	niskie
EVIDENCE	niskie	wysokie	wysokie	niskie	wysokie	niskie	niskie	niskie
INCOMIN	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie	niskie	niejasne	niskie
Stępień 2013	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	wysokie	niskie
DEFINE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie
Boiko 2018	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niskie

Poniższa tabela zawiera, przeprowadzoną przez wnioskodawcę, ogólną ocenę przeglądów włączonych do analizy w skali AMSTAR II. Stwierdzono, że 1 przegląd cechował się umiarkowaną wiarygodnością (Lucchetta 2018), 5 przeglądów niską wiarygodnością (Giovannoni 2020, Li 2019, Lucchetta 2019, McCool 2019, Ng 2019), a 3 pozostałe (Rae-Grant 2018, Siddiqui 2017, Deleu 2016) – krytycznie niską wiarygodnością. Analitycy Agencji dokonali oceny przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR II i zgadzają się z przedstawioną przez wnioskodawcę oceną jakości badań. Ewaluacja jakości badań została przeprowadzona zgodnie z zaleceniami polskich wytycznych HTA. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych przedstawiono w rozdziale 7. AKL wnioskodawcy.

**Tabela 18. Ogólna ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analityków Agencji**

Publikacja	Ocena jakości
Deleu 2016	Krytycznie niska
Giovannoni 2020	Niska
Li 2019	Niska
Lucchetta 2018	Umiarkowana
Lucchetta 2019	Niska
McCool 2019	Niska
Ng 2019	Niska
Rae-Grant 2018	Krytycznie niska
Siddiqui 2017	Krytycznie niska

Z kolei w przypadku włączonych do analizy badań jednoramiennych, badania CASTING i CHORDS zostały ocenione w 8-punktowej skali NICE na 7/8 punktów (nie przyznano punktu za brak konsekwentnego włączania pacjentów), a badanie ENSEMBLE na 6/8 punktów (nie przyznano punktów za brak konsekwentnego włączania

pacjentów i brak analizy w warstwach). Szczegółową ocenę wiarygodności badań jednoramiennych włączonych do analizy uzupełniającej wnioskodawcy przedstawiono w Aneksie F, podpunkcie F1. dodatkowej analizy wnioskodawcy (Aneks). Analitycy Agencji dokonali oceny badań jednoramiennych wg skali NICE i zgadzają się z przedstawioną przez wnioskodawcę oceną jakości badań. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19. Ogólna ocena badań jednoramiennych wg skali NICE na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analityków Agencji**

Formularz oceny wiarygodności	CASTING	CHORDS	ENSEMBLE
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	TAK, 1/1	TAK, 1/1	TAK, 1/1
Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK, 1/1	TAK, 1/1	TAK, 1/1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK, 1/1	TAK, 1/1	TAK, 1/1
Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK, 1/1	TAK, 1/1	TAK, 1/1
Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny	TAK, 1/1	TAK, 1/1	TAK, 1/1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE, 0/1	NIE, 0/1	NIE, 0/1
Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK, 1/1	TAK, 1/1	TAK, 1/1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	TAK, 1/1	TAK, 1/1	NIE, 0/1
<b>SUMA</b>	<b>7/8</b>	<b>7/8</b>	<b>6/8</b>

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 9 ALK wnioskodawcy):**

- „Brak badań bezpośrednio porównujących OKR z DMF, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, PEG-IFNB-1a, GA i TER1, co spowodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie metodą MTC, ze wszystkimi tego konsekwencjami.”
- „Odsetek pacjentów wcześniej poddanych terapii DMT w badaniu OPERA I wynosił 27,5% a w badaniu OPERA II – 26%., jednakże przeprowadzona analiza warstwowa wykazała, że OKR jest skuteczną terapią zarówno u chorych uprzednio nieleczonych jak i leczonych innymi DMT, dlatego niepewność w tym zakresie jest niewielka.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Brak danych dotyczących długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Ocrevus w populacji docelowej. Dane dotyczące skuteczności klinicznej z badań RCT dla pacjentów z RRMS są dostępne dla 96 tyg. okresu obserwacji;
- W ramach przeprowadzonej analizy homogeniczności, poprzedzającej porównanie pośrednie OKR ze zdefiniowanymi komparatorami metodą MTC, najważniejszym obszarem niespójności były różnice dotyczące wcześniejszego leczenia pacjentów. W kilku badaniach kryterium wykluczenia było wcześniejsze leczenie DMT, podczas gdy w większości badań dopuszczano tego rodzaju terapię, którą ostatecznie stosowano u 6% do 42% pacjentów, a najczęściej były to IFNB i GA. Powyższe różnice między badaniami mogły wpłynąć na końcowe efekty porównania pośredniego;
- Spośród 24 RCT włączonych do analizy wnioskodawcy, dwa badania: ADVANCE (PEG-IFNB-1a vs. placebo) oraz EVIDENCE (IFNB-1a-SC vs. IFNB-1a-IM) miały zaledwie 1-letni okres obserwacji, podczas gdy pozostałe badania miały 2- lub 3-letni okres obserwacji;
- W badaniu ADVANCE zaobserwowano dużą utratę pacjentów zarówno ogółem, jak również z powodu AE (14% w grupie badanej), co może negatywnie wpływać na wiarygodność porównania pośredniego;
- Wynik porównania OKR z IFNB-1b-SC trzeba traktować z dużą ostrożnością, ponieważ jest oparty o jedno badanie dla IFNB-1b-SC (INCOMIN). Ponadto badanie (jako jedyne z włączonych RCT) przeprowadzono bez zaślepienia, obejmując małą liczebnie próbę (po ok. 90 pacjentów w ramieniu);
- Łącznie 6 badań porównawczych przeprowadzono na małych liczebnie próbach (<100 pacjentów w ramieniu): INCOMIN, Stępień 2013, Calabrese 2012, Boiko 2018, Bornstein 1987 oraz Etemadifar 2006.



#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie podano

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityków Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityków Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

#### **Porównanie bezpośrednie OCR vs IFNB-1a-SC, badania OPERA I oraz OPERA II**

Ocenę skuteczności OKR względem IFNB-1a-SC przeprowadzono na podstawie badań OPERA I i OPERA II. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w obu badaniach była porównywalna pomiędzy ramionami, populacje obu badań były do siebie zbliżone. W publikacjach źródłowych przedstawiono wyniki z skumulowanych danych z badań OPERA I oraz OPERA II, w poniższych tabelach opisane jako „Metaanaliza”.

#### Roczna częstość rzutów choroby (ARR) – pierwszorzędowy punkt końcowy

Wyniki obu badań oraz wykonanej na ich podstawie metaanalizy, wykazały 50% redukcję częstości rzutów choroby w populacji chorych leczonych okrelizumabem. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności. Roczna częstość rzutów choroby (ARR) w 96 tyg. dla porównania OCR vs IFB-1a-SC [Hauser 2017]**

Badanie	Estymator [95% CI]		ReR [95% CI]	p
	Okrelizumab [N]	Interferon beta-1a [N]	OKR vs. IFNB-1a-SC [N]	
OPERA I	0,16 (0,12; 0,20) [410]	0,29 (0,24; 0,36) [411]	<b>0,54 (0,40; 0,72)</b>	<b>&lt;0,001</b>
OPERA II	0,16 (0,12; 0,20) [417]	0,29 (0,23; 0,36) [418]	<b>0,53 (0,40; 0,71)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Metaanaliza	0,16 (0,13; 0,19) [827]	0,29 (0,25; 0,34) [829]	<b>0,53 (0,44; 0,66)</b>	<b>&lt;0,001</b>

#### Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby

W oparciu o wyniki metaanalizy badań OPERA I i OPERA II wykazano, że odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby w trakcie 96-tygodniowej terapii OKR był dwukrotnie wyższy w porównaniu z leczeniem IFNB-1a-SC. Analitycy Agencji sprawdzili przedstawione przez wnioskodawcę wyniki z wynikami zawartymi w publikacjach źródłowych i odnaleziono rozbieżności. Odnaleziono rozbieżności nie są znamienne statystycznie i nie wpływają na wnioskowanie. Szczegóły przedstawiono się w tabeli poniżej:

- kursywą przedstawiono wyniki z publikacji źródłowych oraz obliczenia własne analityków Agencji dotyczące OR i NNT;
- czcionką tradycyjną przedstawiono wyniki zawarte w ALK wnioskodawcy.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności. Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC [Hauser 2017]**

Badanie	OKR n/N (%)	IFB-1a-SC n/N (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
OPERA I	330/410 (80,6) 330/410 (80,4)	280/411 (68,2) 274/411 (66,7)	1,93 (1,40; 2,67) 2,06 [1,50; 2,84]	8 8 [6; 13]
OPERA II	331/417 (79,4) 329/417 (78,9)	278/418 (66,4) 270/418 (64,5)	1,94 (1,42; 2,65) 2,05 [1,50; 2,79]	7 7 [5; 13]
Metaanaliza	661/827 (79,9) 659/827 (79,7)	558/829 (67,3) 544/829 (65,6)	1,93 (1,55; 2,42) 2,06 [1,65; 2,57]	7 8 [6; 11]

Odsetek pacjentów bez potwierdzonej progresji niepełnosprawności, zmian w skanie MRI T1 Gd+ oraz bez nowych/powiększonych zmian w MRI T2 w 96. tygodniu badania (wyniki z publikacji źródłowych, niezawarte w ALK wnioskodawcy)

W publikacji źródłowej (Hauser 2017, OPERA I i OPERA II) odnaleziono wyniki dla poniższych punktów końcowych, które nie zostały zawarte w ALK wnioskodawcy. Na ich podstawie Analitycy Agencji dokonali obliczenia parametru OR oraz NNT. Zgodnie z obliczonymi wynikami, można wnioskować, że odsetek pacjentów bez: potwierdzonej progresji niepełnosprawności, zmian w skanie MRI T1 Gd+ oraz bez nowych/powiększonych zmian w MRI T2 w trakcie 96-tygodniowej terapii w ramieniu OKR był wyższy w porównaniu z leczeniem IFNB-1a-SC.

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności. Odsetek pacjentów bez potwierdzonej progresji niepełnosprawności, zmian w skanie MRI T1 Gd+ oraz bez nowych/powiększonych zmian w MRI T2 w 96. tygodniu badań OPERA I oraz OPERA II porównanie bezpośrednie OKR vs IFNB-1a-SC [Hauser 2017]**

Badanie	OKR n/N (%)	IFB-1a-SC n/N (%)	OR (95% CI)*	NNT*
<b>Pacjenci bez potwierdzonej progresji niepełnosprawności</b>				
OPERA I	371/410 (90,6)	347/411 (84,4)	1,63 (1,07; 2,49)	16
OPERA II	362/417 (86,8)	336/418 (80,3)	1,61 (1,11; 2,33)	15
Metaanaliza	733/827 (88,6)	683/829 (82,4)	1,67 (1,26; 2,20)	16
<b>Pacjenci bez zmian w skanie MRI T1 Gd+</b>				
OPERA I	389/410 (94,8)	299/411 (72,7)	6,94 (4,25; 11,32)	4
OPERA II	397/417 (95,3)	279/418 (66,7)	9,89 (6,04; 16,19)	3
Metaanaliza	786/827 (95,0)	578/829 (69,7)	8,33 (5,88; 11,78)	4
<b>Pacjenci bez nowych/powiększonych zmian w MRI T2</b>				
OPERA I	255/410 (62,3)	162/411 (39,3)	2,53 (1,91; 3,35)	4
OPERA II	264/417 (63,3)	163/418 (38,9)	2,70 (2,04; 3,57)	4
Metaanaliza	519/827 (62,8)	325/829 (39,2)	2,61 (2,14; 3,19)	4

\*Obliczenia własne analityków Agencji

#### Brak aktywności choroby – NEDA i NEPAD

Punkt końcowy NEDA (ang. no evidence of disease activity) został zdefiniowany jako brak wystąpienia rzutów choroby, progresji niesprawności utrwalonej przez 12 lub 24 tygodnie, brak nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 MRI oraz brak zmian Gd+.

NEPAD (ang. no evidence of progression or active disease) zdefiniowano jako brak klinicznych dowodów na progresję choroby, tj. potwierdzoną w okresie 12 tygodni brakiem wzrostu na skali EDSS o  $\geq 1/0,5$  punktu, jeśli



wartość początkowa EDSS była równa  $\leq 5,5 / > 5,5$ , oraz brakiem potwierdzonej progresji o  $\geq 20\%$  zbadanej na podstawie testu 9-ciu otworów i czasu przejścia odległości 25 stóp oraz brak klinicznych dowodów na aktywność choroby, tj. brak nowych/powiększających się zmian T2 i brak zmian Gd+ w obrazie T1 oraz brak rzutów choroby.

Wyniki metaanalizy dla złożonych punktów końcowych NEDA i NEPAD wskazują na ponad dwukrotnie większą szansę wystąpienia stanu bez aktywności choroby lub stanu bez aktywności oraz progresji choroby u pacjentów leczonych okrelizumabem w porównaniu do pacjentów leczonych interferonem beta-1a. Analiza post-hoc (okres od 6 miesięcy do 2 lat) wykazała ponad 3-krotną przewagę terapii OKR nad IFB-1a-SC. Wyniki zamieszczone w ALK wnioskodawcy zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. Zauważono jedną niezgodność, polegającą na przedstawieniu przez wnioskodawcę innej wartości dla NNT. Nie miała ona wpływu na wnioskowanie. Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności. Brak aktywności choroby (NEDA) oraz brak aktywności i progresji choroby (NEPAD) dla porównania OKR vs IFNB-1a-SC**

Okres obserwacji	Badanie	OKR n/N (%)	IFB-1a-SC	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	p
<b>NEDA</b>						
do 2 lat**	OPERA I	183/382 (47,9)	112/384 (29,2)	<b>2,23 (1,66; 3,01)</b>	<b>6 (4; 9)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	OPERA II	180/379 (47,5)	94/375 (25,1)	<b>2,70 (1,99; 3,68)</b>	<b>5 (4; 7)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Metaanaliza	363/761 (47,7)	206/759 (27,1)	<b>2,45 (1,98; 3,03)</b>	<b>5 (4; 7)</b>	<b>&lt;0,001</b>
od 6 mies. do 2 lat****	Metaanaliza	538/745 (72,2)	296/706 (41,9)	<b>3,60 (2,89; 4,48)</b>	<b>4*</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>NEPAD</b>						
do 2 lat***	Metaanaliza	290/740 (39,3)	162/753 (21,5)	<b>2,35 (1,87; 2,95)</b>	<b>6 (5; 8)</b>	<b>&lt;0,0001</b>

\*Wynik przedstawiony w AKLwnioskodawcy: 15 (11; 24)

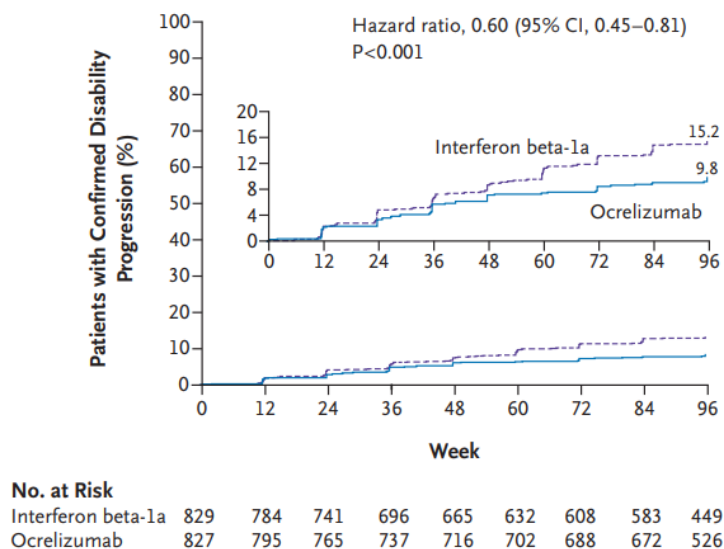
\*\*Wyniki pochodzą z publikacji Hauser 2017

\*\*\*Wyniki pochodzą z abstraktu konferencyjnego Havrdova 2017

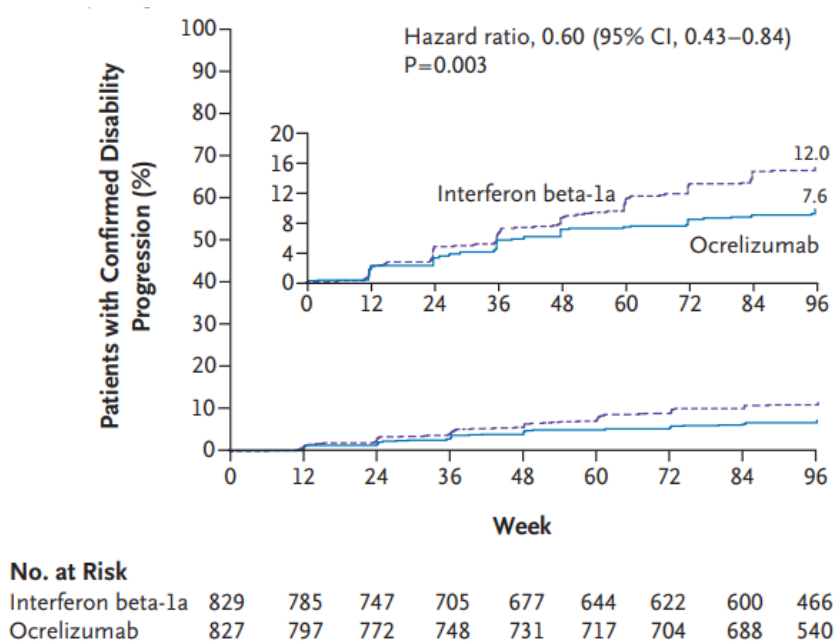
\*\*\*\* Wyniki pochodzą z publikacji Havrdova 2018

#### Progresja niesprawności

Wyniki z badań OPERA I oraz OPERA II i metaanalizy wskazują na istotnie statystyczną przewagę okrelizumabu nad interferonem beta-1a podawanego podskórnym w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia progresji niepełnosprawności utrwalonej przez 12 (CDP12) i 24 tygodni (CDP24). Przez CDP12 oraz CDP24 należy rozumieć podwyższenie wyniku w skali EDSS o co najmniej 1 punkt względem wyniku początkowego (lub o 0,5, jeżeli wartość początkowa w skali EDSS wynosiła  $> 5,5$ ). Stosowanie OKR wiąże się z redukcją ryzyka utrwalenia niepełnosprawności przez 12 oraz 24 tygodni o około 40%. Wyniki zawarte w ALK wnioskodawcy zostały sprawdzone przez Analityków Agencji. Stwierdzono drobne różnice, niemające wpływu na wnioskowanie. Szczegóły znajdują się na rysunkach oraz w tabeli poniżej.



Rysunek 3. Progresa niepełnosprawności potwierdzona w 12 tygodniu badania [Hauser 2017]



Rysunek 4. Progresa niepełnosprawności potwierdzona w 24. tygodniu badania [Hauser 2017]

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności. Progresa niesprawności w stwardnieniu rozsiały porównanie bezpośrednie OKR vs IFNB-1a-SC [Hauser 2017]

Badanie	n/N (%)		HR (95% CI)	OR (95% CI)*	NNT/RD [95% CI]	Wartość p
	Okrelizumab	Interferon beta 1a				
<b>CDP 12</b>						
OPERA I	31/410 (7,6)	50/411 (12,2)	<b>0,57 (0,37; 0,90)</b>	<b>0,59 (0,37; 0,95)</b>	<b>NNT = 22 [12; 186]</b>	<b>0,01</b>
OPERA II	44/417 (10,6)	63/418 (15,1)	<b>0,53 (0,40; 0,71)</b>	0,66 (0,44; 1,00)	RD = -0,05 [-0,09; 0,00003]	<b>0,02</b>
Metaanaliza	75/827 (9,1)	113/829 (13,6)	<b>0,60 (0,45; 0,81)</b>	<b>0,63 (0,46; 0,86)</b>	<b>NNT = 22 [14; 66]</b>	<b>&lt;0,001</b>

Badanie	n/N (%)		HR (95% CI)	OR (95% CI)*	NNT/RD [95% CI]	Wartość p
	Okrelizumab	Interferon beta 1a				
<b>CDP 24</b>						
OPERA I	24/410 (5,9)	39/411 (9,5)	<b>0,57 (0,34; 0,95)</b>	0,59 (0,35; 1,01)	<b>NNT = 28 [14; 28920]</b>	<b>0,03</b>
OPERA II	33/417 (7,9)	48/418 (11,5)	<b>0,63 (0,40; 0,98)</b>	0,66 (0,42; 1,06)	RD = -0,04 [-0,08; 0,004]	<b>0,04</b>
Metaanaliza	57/827 (6,9)	87/829 (10,5)	<b>0,60 (0,43; 0,84)</b>	<b>0,63 (0,45; 0,89)</b>	<b>NNT = 28 [16; 112]</b>	<b>0,010</b>
<b>Poprawa sprawności utrwalona przez 12 tygodni</b>						
OPERA I*	62/310 (20,0)	38/306 (12,4)	bd	<b>1,76 (1,14; 2,74)</b>	<b>NNT = 14 [8; 56]</b>	<b>0,01</b>
OPERA II*	68/318 (21,4)	58/308 (18,8)	bd	1,17 (0,79; 1,73)	RD = 0,03 [-0,04; 0,09]	0,40
Metaanaliza*	130/628 (20,7)	96/614 (15,6)	bd	<b>1,41 (1,05; 1,88)</b>	<b>NNT = 20 [11; 129]</b>	<b>0,02</b>

Liczba pacjentów poddanych ocenie: OPERA I – OCR 310, IFB-1a-SC 306; OPERA II – OCR 318, IFB-1a-SC 308;  
skrót: CDP12 – progresja niepełnosprawności utrwalona przez 12 tygodni, CDP24 – progresja niepełnosprawności utrwalona przez 24 tygodnie

Ponadto w publikacji Kappos 2020 przedstawiono wpływ pogorszenia zależnego od rzutu (RAW) oraz stałej progresji niezależnej od występowania rzutów (PIRA) w potwierdzonej akumulacji niesprawności (CDA) dla interwencji i komparatora. Wykazano istotną statystycznie niższe CDA w 12., 24. oraz 48. tygodniu w populacji leczonej okrelizumabem. Istotną statystycznie redukcję w grupie OKR wykazano również dla RAW (z wyłączeniem 48. tygodnia) oraz dla PIRA.

**Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności. Metaanaliza dot. CDA, RAW i PIRA, porównanie bezpośrednie OKR vs. IFNB-1a-SC**

Okres pomiaru	OKR n/N (%)	IFNB-1a-SC n/N (%)	HR (95% CI)	Wartość p*
<b>CDA</b>				
<b>12. tydzień</b>	167/827 (21,1)	223/829 (29,6)	<b>0,67 (0,55; 0,82)</b>	<0,001
<b>24. tydzień</b>	129/827 (16,2)	170/829 (22,7)	<b>0,70 (0,55; 0,88)</b>	0,002
<b>48. tydzień</b>	59/827 (7,0)	108/829 (13,9)	<b>0,49 (0,36; 0,68)</b>	<0,001
<b>RAW</b>				
<b>12. tydzień</b>	24/827 (2,9)	45/829 (6,7)	<b>0,47 (0,29; 0,87)</b>	0,003
<b>24. tydzień</b>	16/827 (2,1)	36/829 (4,8)	<b>0,41 (0,23; 0,75)</b>	0,0025
<b>48. tydzień</b>	9/827 (1,1)	15/829 (2,0)	0,51 (0,21; 1,19)	0,11
<b>PIRA</b>				
<b>12. tydzień</b>	147/827 (18,5)	174/829 (23,3)	<b>0,78 (0,63; 0,98)</b>	0,03

Okres pomiaru	OKR n/N (%)	IFNB-1a-SC n/N (%)	HR (95% CI)	Wartość p*
<b>24. tydzień</b>	115/827 (14,4)	137/829 (18,3)	<b>0,78 (0,61; 1,00)</b>	0,053
<b>48. tydzień</b>	47/829 (5,7)	83/829 (10,9)	<b>0,53 (0,37; 0,75)</b>	<0,0001

CDA – ang. confirmed disability cummulation, RAW – ang. relapse-associated worsening, PIRA – ang. progression independent of relapse activity

\* Wartości podane przez autorów publikacji Kappos 2020

#### Zmiany w obrazie MRI

Analiza wyników badań OPERA I i OPERA II wykazała, że prawdopodobieństwo wystąpienia nowych zmian w obrazie MRI po wzmocnieniu Gd w grupie OKR było istotnie statystycznie mniejsze niż w ramieniu IFNB-1a-SC. Odsetek pacjentów ze zmianami widocznymi na obrazach T2-zależnych był istotnie statystycznie mniejszy u pacjentów leczonych OKR w porównaniu z pacjentami leczonymi IFNB-1a-SC. W grupie OKR występowała istotnie statystycznie mniejsza średnia liczba zmian widocznych na 1 skan MRI w porównaniu z IFNB-1a-SC. Redukcja nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 w grupie OKR była istotna statystycznie – w porównaniu z grupą IFNB-1a-SC odnotowano IS spadek częstości ich pojawiania się o 81%. Redukcja nowych zmian hipointensywnych w obrazie T1 podczas stosowania OKR w porównaniu z grupą IFNB-1a-SC wyniosła 61%. Wykazano także, że średnia procentowa wartość utraty objętości mózgu była niższa w przypadku pacjentów leczonych OKR w porównaniu do chorych leczonych za pomocą IFNB-1a-SC. Poniżej przedstawiono wyniki w postaci tabelarycznej.

**Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności. Zmiany w obrazie MRI, porównanie bezpośrednie OKR vs. IFNB-1a-SC (dane dychotomiczne)**

Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)	Wartość p
	OKR	IFNB-1a-SC			
<b>Pacjenci ze zmianą Gd+ w obrazie T1</b>					
OPERA I	34/410 (8,3)	124/411 (30,2)	<b>0,21 (0,14; 0,32)</b>	<b>5 (4; 6)</b>	bd
OPERA II	41/417 (9,8)	151/418 (36,1)	<b>0,19 (0,13; 0,28)</b>	<b>4 (4; 5)</b>	bd
Metaanaliza	75/827 (9,0)	275/829 (33,2)	<b>0,20 (0,15; 0,27)</b>	<b>5 (4; 5)</b>	bd
<b>Pacjenci z nową lub powiększającą się zmianą w obrazie T2</b>					
OPERA I	157/410 (38,3)	252/411 (61,3)	<b>0,39 (0,30; 0,52)</b>	<b>5 (4; 7)</b>	bd
OPERA II	163/417 (39,1)	259/418 (62,0)	<b>0,39 (0,30; 0,52)</b>	<b>5 (4; 7)</b>	bd
Metaanaliza	320/827 (38,7)	511/829 (61,6)	<b>0,39 (0,32; 0,48)</b>	<b>5 (4; 6)</b>	bd

**Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności. Zmiany w obrazie MRI, porównanie bezpośrednie OKR vs IFNB-1a-SC (dane ciągłe)**

Badanie	n	Estymator (95% CI)		ReR/WMD (95% CI)	Wartość p
		OKR	IFNB-1a-SC	OKR vs IFNB-1a-SC	
<b>Zmiany Gd+ w obrazie T1 w 96 tyg. (średnia liczba/1 skan)</b>					
OPERA I	410	0,02 (0,01; 0,03)	0,29 (0,20; 0,41)	<b>ReR = 0,06 (0,03; 0,10)</b>	<b>&lt;0,001</b>
OPERA II	417	0,02 (0,01; 0,04)	0,42 (0,31; 0,56)	<b>ReR = 0,05 (0,03; 0,08)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Metaanaliza	827	0,02 (0,01; 0,03)	0,34 (0,26; 0,42)	<b>ReR = 0,05 (0,03; 0,08)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Nowe lub powiększające się zmiany w obrazie T2 w 96 tyg. (średnia liczba/1 scan)</b>					
OPERA I	410	0,32 (0,26; 0,41)	1,41 (1,12; 1,78)	<b>ReR = 0,23 (0,17; 0,30)</b>	<b>&lt;0,001</b>
OPERA II	417	0,33 (0,26; 0,41)	1,90 (1,54; 2,36)	<b>ReR = 0,17 (0,13; 0,23)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Metaanaliza	827	0,33 (0,27; 0,38)	1,64 (1,16; 2,12)	<b>ReR = 0,19 (0,15; 0,23)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Nowe zmiany hipointensywne w obrazie T1 w 96 tyg. (średnia liczba/1 scan)</b>					
OPERA I	410	0,42 (0,34; 0,52)	0,98 (0,78; 1,24)	<b>ReR = 0,43 (0,33; 0,56)</b>	<b>&lt;0,001</b>
OPERA II	417	0,45 (0,36; 0,56)	1,26 (1,00; 1,57)	<b>ReR = 0,36 (0,27; 0,47)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Metaanaliza	827	0,43 (0,37; 0,50)	1,09 (0,91; 1,27)	<b>ReR = 0,39 (0,31; 0,47)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zmiana objętości mózgu między 24 a 96 tyg. wyrażona w % (średnia)</b>					
OPERA I	410	-0,57 (-0,66; -0,49)	-0,74 (-0,83; -0,65)	<b>WMD = 0,17 (0,05; 0,29)</b>	<b>0,004</b>
OPERA II	417	-0,64 (-0,73; -0,54)	-0,75 (-0,85; -0,65)	WMD = 0,11 (-0,03; 0,25)	NS
Metaanaliza	827	-0,60 (-0,66; -0,54)	-0,74 (-0,81; -0,68)	<b>WMD = 0,14 (0,05; 0,24)</b>	<b>0,002</b>

#### Ocena SF-36

Komponenta SF-36 (ang. Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey) jest kwestionariuszem, za pomocą którego można uzyskać wynik od 0 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o lepszej jakości życia związanej z zdrowiem fizycznym. Za jego pomocą oceniano jakość życia pacjentów związaną z funkcjonowaniem fizycznym, odczuwaniem bólu, poczuciem zdrowia, witalności oraz funkcjonowaniem socjalnym, emocjonalnym i zdrowiem psychicznym. W badaniach OPERA I i OPERA II przedstawiono różnicę wyników początkowych i w 96. tygodniu badania.

Na podstawie wyników przedstawionych w publikacji Hauser 2017 wykazano istotnie statystyczną przewagę w ogólnej poprawie jakości życia związanej z fizycznym zdrowiem na korzyść ramienia OKR względem ramienia IFB-1a-SC w skumulowanych danych z badań OPERA I i OPERA II.

**Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności. Średnia skorygowana zmiana w punktacji SF-36 (funkcjonowanie fizyczne) w 96. tygodniu terapii względem wartości wyjściowych, porównanie bezpośrednie OKR vs IFNB-1a-SC [Hauser 2017]**

Badanie	OKR	IFB-1a-SC	OKR vs. IFB-1a-SC	Wartość p
	Estymator (95% CI) [N]		WMD (95% CI)	
OPERA I	0,04 (-0,86; 0,93) [410]	-0,66 (-1,59; 0,28) [411]	0,69 (-0,41; 1,80)	NS
OPERA II	0,44 (-0,55; 1,20) [417]	-0,83 (-1,76; 0,09) [418]	<b>1,16 (0,05; 2,27)</b>	<b>0,04</b>
Metaanaliza	0,15 (-0,47; 0,78) [827]	-0,77 (-1,42; -0,11) [829]	<b>0,92 (0,14; 1,70)</b>	<b>0,02</b>

#### Ocena funkcjonowania pacjenta

Stosowanie OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC przyczyniło się do istotnej statystycznie poprawy funkcjonowania pacjentów mierzonej wg złożonej skali sprawności w stwardnieniu rozsianym (skala MSFC, służąca do oceny sprawności układu motorycznego i funkcji poznawczych) w badaniu OPERA II oraz w metaanalizie badań OPERA I i OPERA II. Uzyskany wynik oznacza poprawę funkcji kończyn dolnych mierzonych szybkością chodzenia, sprawności kończyn górnych oraz poprawę funkcji poznawczych. Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności. Poprawa stanu zdrowia pacjentów (średnia skorygowana punktacja na skali MSFC) porównanie bezpośrednie OKR vs. IFNB-1a-SC [Hauser 2017]**

Badanie	OKR	IFB-1a-SC	OKR vs. IFB-1a-SC	Wartość p
---------	-----	-----------	-------------------	-----------

	Estymator (95% CI) [N]		WMD (95% CI)	
<b>OPERA I</b>	0,21 (0,15; 0,27) [410]	0,17 (0,11; 0,24) [411]	0,04 (-0,05; 0,13)	NS
<b>OPERA II</b>	0,28 (0,22; 0,33) [417]	0,17 (0,11; 0,24) [418]	<b>0,11 (0,03; 0,19)</b>	<b>0,004</b>
<b>Metaanaliza</b>	0,25 (0,21; 0,29) [827]	0,17 (0,13; 0,21) [829]	<b>0,08 (0,02; 0,14)</b>	<b>0,004</b>

### **Porównanie pośrednie OKR vs. DMF, IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, PEG-IFNB-1a, GA i TERI**

Z uwagi, że dla ocenianej interwencji zidentyfikowano 2 badania RCT dotyczące jedynie porównania OKR z IFNB-1a-SC, porównanie z pozostałymi komparatorami przeprowadzono w sposób pośredni metodą MTC (ang. mixed treatment comparison). W niniejszej analizie wnioskodawca korzystał ze standardowych modeli MTC opublikowanych przez NICE. Na podstawie wartości parametru DIC wnioskodawca uznał, że lepszym dopasowaniem cechuje się model efektów stałych, co stanowi uzasadnienie dla wyboru tego modelu w przypadku wszystkich przedstawionych poniżej punktów końcowych.

#### CDP12 – ryzyko wystąpienia progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tygodni

Na podstawie wyników metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w modelu stałym wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby utrwalonej przez 12 tygodni stosując terapię OKR względem niemal wszystkich komparatorów (DMF, IFNB-1a-SC, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, GA i TERI). W porównaniu OKR z Peg-IFNB-1a wartość HR wyniosła 0,61; czyli różnice nie były istotne statystycznie.

**Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności. CDP12 (porównanie pośrednie metodą MTC, OKR vs. komparatory**

Terapia	Komparator	Model stały HR [95% CrI]
OKR	Fumaran dimetylu (DMF)	<b>0,57 [0,35; 0,95]</b>
	Interferon beta 1a podawany podskórnym (IFNB-1a-SC)	<b>0,60 [0,45; 0,81]</b>
	Interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM)	<b>0,52 [0,33; 0,80]</b>
	Interferon beta 1b podawany podskórnym (IFNB-1b-SC)	<b>0,49 [0,29; 0,82]</b>
	Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a)	0,61 [0,33; 1,13]
	Octan glatirameru (GA)	<b>0,49 [0,30; 0,81]</b>
	Teryflunomid (TERI)	<b>0,55 [0,34; 0,90]</b>
Placebo (PLC)	<b>0,38 [0,25; 0,59]</b>	

#### CDP24 – ryzyko wystąpienia progresji niesprawności utrwalonej przez 24 tygodnie

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia CDP24 dla OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC. Wartość HR wskazuje także na przewagę OKR nad DMF, IFNB-1a-IM, GA i TERI oraz na zbliżony efekt w porównaniu OKR z peg-IFNB-1a, jednak te wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej.

**Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności. CDP24, (porównanie pośrednie metodą MTC, OKR vs. komparatory**

Terapia	Komparator	Model stały HR [95% CrI]
OKR	Fumaran dimetylu (DMF)	0,69 [0,37; 1,28]
	Interferon beta 1a podawany podskórnym (IFNB-1a-SC)	<b>0,60 [0,43; 0,84]</b>
	Interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM)	0,67 [0,40; 1,14]
	Interferon beta 1b podawany podskórnym (IFNB-1b-SC)	1,51 [0,69; 3,30]
	Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a)	1,04 [0,47; 2,30]
	Octan glatirameru (GA)	0,62 [0,37; 1,02]
	Teryflunomid (TERI)	0,60 [0,32; 1,13]
	Placebo (PLC)	<b>0,47 [0,27; 0,83]</b>

#### Roczna częstość rzutów choroby ARR

W odniesieniu do redukcji częstości rzutów stwierdzono znamienne statystyczną niższą częstość rzutów choroby stosując terapię OKR względem ocenianych komparatorów.



**Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności. ARR, porównanie pośrednie metodą MTC, OKR vs. komparatory**

Terapia	Komparator	Model stały ReR [95% CrI]
OKR	Fumaran dimetylu (DMF)	0,73 [0,57; 0,92]
	Interferon beta 1a podawany podskórnio (IFNB-1a-SC)	0,53 [0,46; 0,62]
	Interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM)	0,44 [0,36; 0,54]
	Interferon beta 1b podawany podskórnio (IFNB-1b-SC)	0,53 [0,42; 0,65]
	Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a)	0,57 [0,42; 0,77]
	Octan glatirameru (GA)	0,55 [0,45; 0,67] / 0,56 [0,43; 0,73]*
	Teryflunomid (TERI)	0,55 [0,44; 0,68]
	Placebo (PLC)	0,37 [0,3; 0,45]

\* dawka 20 mg/40 mg

**Rzuty choroby – odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby**

Wyniki metaanalizy sieciowej w modelu stałym wskazują na istotne statystycznie zwiększenie szansy uniknięcia rzutu choroby w grupie OKR w porównaniu z wszystkimi ocenianymi komparatorami.

**Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności. Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby, porównanie pośrednie metodą MTC, OKR vs. komparatory**

Terapia	Komparator	Model stały OR [95% CrI]
OKR	Fumaran dimetylu (DMF)	2,04 [1,41; 2,96]
	Interferon beta 1a podawany podskórnio (IFNB-1a-SC)	2,05 [1,63; 2,60]
	Interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM)	3,13 [2,29; 4,32]
	Interferon beta 1b podawany podskórnio (IFNB-1b-SC)	2,29 [1,60; 3,29]
	Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a)	2,38 [1,54; 3,69]
	Octan glatirameru (GA)	2,30 [1,68; 3,16] / 2,40 [1,60; 3,59]*
	Teryflunomid (TERI)	2,62 [1,82; 3,80]
	Placebo (PLC)	4,23 [3,06; 5,85]

\* dawka 20 mg/40 mg

Podsumowując, w przypadku CDP12 wykazano brak znamienych statystycznie różnic między OKR i peg-IFNB-1a. Dla pozostałych porównań pośrednich dla CDP12 wykazano IS różnice na korzyść okrelizumabu. Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia CDP24 dla OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC. Wartości HR dla CDP24, wskazały na przewagę OKR nad DMF, IFNB-1a-IM, GA i TERI, aczkolwiek wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej. W odniesieniu do ARR i odsetka pacjentów wolnych od rzutu/nawrotu stwierdzono znamienne statystycznie przewagę OKR nad wszystkimi ocenianymi komparatorami.

Należy również zauważyć, że wyniki porównania bezpośredniego OKR vs IFNB-1a-SC oraz porównania pośredniego dały ten sam wynik (dla odpowiadających sobie punktów końcowych).

**4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa****Porównanie bezpośrednie OCR vs IFNB-1a-SC**

Profil bezpieczeństwa terapii OKR względem IFNB-1a-SC analizowano odrębnie dla każdego badania (OPERA I i OPERA II), a także w formie skumulowanych wyników obu badań (metaanaliza). W tabeli poniżej Analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić skumulowane wyniki z publikacji źródłowych. Poszczególne wyniki dla badań OPERA I oraz OPERA II zostały przedstawione w rozdziale 5.1.6. ALK wnioskodawcy.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują, że odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapii z jakiegokolwiek przyczyny był znamienne statystycznie niższy w grupie OKR w porównaniu z grupą IFNB-1a-SC. W grupie OKR ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, SAE ogółem oraz zdarzeń niepożądanych raportowanych u co najmniej 5% pacjentów było porównywalne z ryzykiem w ramieniu kontrolnym (IFNB-1a-SC). Stosowanie OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC wiązało się natomiast z istotnie statystycznie niższym ryzykiem występowaniem AEs prowadzących do przerwania terapii (OR = 0,55 [0,35; 0,89]). Ponadto, w grupie OKR występowało niższe niż w grupie IFNB-1a-SC prawdopodobieństwo wystąpienia: ciężkich infekcji i zarażeń, bólu głowy, zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania, objawów grypopodobnych, rumienia w miejscu podania

oraz reakcji w miejscu podania. W grupie pacjentów leczonych OKR istotnie statystycznie częściej niż w ramieniu IFB-1a-SC raportowano: infekcje ogółem, infekcje lub zarażenie wg. klasyfikacji układów i narządów, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, zakażenie wirusem z rodziny herpes, urazy, zatrucia i powikłania proceduralne oraz odsetek pacjentów z przynajmniej jedną reakcją związaną z infuzją.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Porównanie bezpośrednie OKR vs IFB-1a-SC – skumulowane dane z badań OPERA I i OPERA II**

Punkt końcowy	OKR	IFB-1a-SC	OR	NNT/NNH
	n/N (%)		(95% CI)	
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>				
AE ogółem	687/825 (83,3)	688/826 (83,3)	1,00 (0,77; 1,29)	4938* (bd; bd)
Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny	101/827(12,2)	169/829 (20,4)	<b>0,54 (0,41; 0,71)</b>	<b>13 (9; 23)</b>
AE raportowane u ≥5% pacjentów	544/825 (65,9)	539/826 (65,3)	1,03 (0,84; 1,26)	167* (bd; bd)
SAE ogółem	57/825 (6,9)	72/826 (8,7)	0,78 (0,54; 1,12)	56* (bd; bd)
AE prowadzące do przerwania leczenia	29/825 (3,5)	51/826 (6,2)	<b>0,55 (0,35; 0,88)</b>	<b>38 (22; 167)</b>
Zgon	1/825 (<0,1)	2/826 (0,2)	0,50 (0,45; 5,53)	416* (bd; bd)
<b>Zdarzenia niepożądane z uwzględnieniem ich rodzaju</b>				
Co najmniej 1 AE związane z infuzją	283/825 (34,3)	82/826 (9,9)	<b>4,74 (3,62; 6,20)</b>	<b>5* (bd; bd)</b>
Infekcje ogółem	483/825 (58,5)	441/826 (53,4)	<b>1,23 (1,01; 1,50)</b>	<b>19 (10; 259)</b>
Infekcje górnych dróg oddechowych	125/825 (15,2)	88/826 (10,6)	<b>1,50 (1,12; 2,00)</b>	<b>21 (12; 71)</b>
Infekcje dróg moczowych	96/825 (11,6)	100/826 (12,1)	0,96 (0,71; 1,29)	200* (bd; bd)
Zapalenie nosogardzieli	123/825 (14,9)	84/826 (10,2)	<b>1,55 (1,15; 2,01)</b>	<b>21 (12; 69)</b>
Zapalenie zatok	46/825 (5,6)	45/826 (5,4)	1,02 (0,67; 1,56)	500* (bd; bd)
Zapalenie oskrzeli	42/825 (5,1)	29/826 (3,5)	1,47 (0,91; 2,39)	62* (bd; bd)
Ciężka infekcja lub zarażenie	11/825 (1,3)	24/826 (2,9)	<b>0,45 (0,22; 0,93)</b>	<b>64 (34; 533)</b>
Infekcja lub zarażenie wg klasyfikacji układów i narządów	482/825 (58,4)	433/826 (52,4)	<b>1,28 (1,05; 1,55)</b>	<b>16 (9; 81)</b>
Zakażenie wirusem z rodziny herpes	49/825 (5,9)	28/826 (3,4)	<b>1,80 (1,12; 2,89)</b>	<b>39 (21; 192)</b>
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	333/825 (40,4)	155/826 (18,8)	<b>2,93 (2,34; 3,66)</b>	<b>4 (3; 5)</b>
Zaburzenia układu nerwowego	149/825 (18,1)	144/826 (17,4)	0,96 (0,75; 1,24)	142* (bd; bd)
Ból głowy	93/825 (11,3)	125/826 (15,2)	<b>0,71 (0,53; 0,95)</b>	<b>27* (bd; bd)</b>
Zaburzenia psychiczne	149/825 (18,1)	144/826 (17,4)	1,04 (0,81; 1,34)	142* (bd; bd)
Depresja	64/825 (7,8)	54/826 (6,5)	1,20 (0,83; 1,75)	7,8* (bd; bd)
Bezsenna	46/825 (5,6)	38/826 (4,6)	1,21 (0,78; 1,88)	76* (bd; bd)
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	173/825 (21,0)	396/826 (47,9)	<b>0,30 (0,24; 0,37)</b>	<b>4 (4; 5)</b>
Zmęczenie	64/825 (7,9)	65/826 (7,9)	0,98 (0,69; 1,41)	896* (bd; bd)
Objawy grypopodobne	38/825 (4,6)	177/826 (21,4)	<b>0,18 (0,13; 0,26)</b>	<b>6 (6; 8)</b>

<b>Rumień w miejscu podania</b>	1/825 (<0,1)	129/826 (15,6)	<b>0,01 (0,00; 0,05)</b>	<b>7 (6; 8)</b>
<b>Reakcja w miejscu podania</b>	2/825 (0,2)	45/826 (5,4)	<b>0,04 (0,01; 0,17)</b>	<b>20 (15; 28)</b>
<b>Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej</b>	204/825 (24,7)	207/826 (25,1)	0,98 (0,79; 1,23)	250* (bd; bd)
<b>Ból pleców</b>	53/825 (6,4)	37/826 (6,2)	1,46 (0,95; 2,25)	500* (bd; bd)
<b>Ból stawów</b>	46/825 (5,6)	51/826 (6,2)	0,90 (0,60; 1,35)	167* (bd; bd)
<b>Zgon</b>	1/825 (<0,1)	2/826 (0,2)	0,50 (0,45; 5,53)	416* (bd; bd)

\*Obliczenia własne analityków Agencji

### **Porównanie pośrednie OKR vs. DMF, IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, PEG-IFNB-1a, GA i TERI**

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa okrelizumabu zawarte w ALK wnioskodawcy na podstawie metaanalizy sieciowej MTC w modelu stałym.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR a DMF, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, GA i TERI w odniesieniu do zaprzażenia terapii z powodu AE. Znamienne statystycznie przewagę OKR zaobserwowano w porównaniu z IFNB-1a-SC i peg-IFNB-1a. Z kolei znamienne statystycznie przewagę OKR w zakresie zaprzażenia terapii z jakiegokolwiek przyczyny zaobserwowano w porównaniu z IFNB-1a-SC i peg-IFNB-1a, natomiast w porównaniu z pozostałymi komparatorami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR a komparatorami. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, OKR vs. komparatory**

Terapia	Komparator	Zaprzażenia terapii ogółem OR [95% CrI]	Zaprzażenia terapii z powodu AE OR [95% CrI]	SAE OR [95% CrI]
OKR	Fumaran dimetylu (DMF)	0,98 [0,49; 1,95]	0,87 [0,56; 1,37]	0,92 [0,49; 1,71]
	Interferon beta 1a podawany podskórnym (IFNB-1a-SC)	<b>0,56 [0,35; 0,89]</b>	<b>0,87 [0,56; 1,37]</b>	0,78 [0,54; 1,11]
	Interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM)	0,85 [0,42; 1,68]	0,87 [0,56; 1,37]	0,86 [0,48; 1,54]
	Interferon beta 1b podawany podskórnym (IFNB-1b-SC)	0,56 [0,21; 1,40]	0,87 [0,56; 1,37]	1,09 [0,56; 2,11]
	Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a)	<b>0,56 [0,21; 1,40]</b>	<b>0,42 [0,23; 0,74]</b>	1,09 [0,56; 2,11]
	Octan glatirameru (GA)	0,93 [0,48; 1,78] / 0,51 [0,16; 1,49]	0,95 [0,63; 1,43]	0,95 [0,54; 1,66] / 0,73 [0,32; 1,61]
	Teryflunomid (TERI)	0,75 [0,38; 1,46]	0,75 [0,48; 1,17]	0,65 [0,35; 1,25]
	Placebo (PLC)	1,30 [0,68; 2,47]	0,73 [0,48; 1,11]	0,72 [0,40; 1,30]

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### **Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

##### **Badania OPERA I i OPERA II oraz ich przedłużenia**

W ramach dodatkowej analizy (skuteczności) wnioskodawca przedstawił również wyniki fazy przedłużonej badań OPERA I oraz OPERA II opisane w publikacji Hauser 2020 (dane dla 5-letniego okresu obserwacji) oraz w abstraktach/prezentacjach konferencyjnych: Hauser 2019 (5-letni okres obserwacji), Giovannoni 2019 (6-letni okres obserwacji), Giovannoni 2020 oraz Giovannoni 2020a (6,5-letni okres obserwacji), Hauser 2020 (7-letni okres obserwacji). **Komentarz Analityka Agencji:** warto zauważyć, że po zakończeniu fazy randomizowanej wszyscy pacjenci włączeni do badań OPERA I oraz OPERA II mogli przystąpić do fazy otwartej badania, w ramach której stosowano OKR.

Zaprezentowane poniżej wyniki przedstawiono zgodnie z analizą wnioskodawcy oraz zweryfikowano je z publikacjami źródłowymi. W przypadku zachodzenia niezgodności, podano informację o zaistniałych rozbieżnościach.

#### Roczna częstość rzutów (ARR) – pierwszorzędowy punkt końcowy

Wyniki przedłużonej analizy wskazują, że długoterminowe stosowanie OKR lub zmiana leczenia z IFNB 1a-SC na OKR przyczyniało się do postępującej redukcji ARR. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Wyniki poszerzonej analizy skuteczności. ARR dla porównania OKR vs IFNB 1a→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)**

Okres obserwacji	OKR		IFB-1a-SC→OKR		OKR vs IFNB 1a→OKR
	N	ARR [95% CI]	N	ARR [95% CI]	Wartość p
5 lat	639	0,065 [bd; bd]	570	0,072 [bd; bd]	0,7
6 lat*	616	0,045 [bd; bd]	550	0,043 [bd; bd]	0,91
6,5 roku**	591	0,040 [bd; bd]	530	0,063 [bd; bd]	0,12

\*Dane z prezentacji konferencyjnej Giovannoni 2020b, \*\*Dane z prezentacji konferencyjnej Giovannoni 2020a

#### Progresja niepełnosprawności

W 6. roku stosowania OKR CDP24 wystąpiła u 19% pacjentów stosujących od początku OKR i u 24% pacjentów leczonych 4 lata OKR po 2 latach stosowania IFNB-1a-S.C. Z kolei po 6,5-rocznym okresie obserwacji (4,5-roczone stosowanie leczenie OKR w grupie stosującej wcześniej IFNB-1a-SC) CDP48 obserwowano odpowiednio u 16% i 20% pacjentów z powyższych grup. Wyniki dla parametrów: CDP24, CDP48 oraz poprawa sprawności utrwalona przez 24 tyg. przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37. Wyniki poszerzonej analizy skuteczności. Progresja niesprawności MS dla porównania OKR vs IFNB 1a→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)**

Okres obserwacji	OKR n/N (%)	IFNB-1a-SC→OKR n/N (%)	OKR vs IFNB-1a→OKR	
			HR (95% CI)	Wartość p
<b>CDP24</b>				
5 lat	85/529 (16%)	92/433 (21%)	bd	0,014
6 lat*	bd/bd (19.2%)	bd/bd (23,7%)	bd	<0,05
<b>CDP48</b>				
5 lat**	bd/bd (10%)	bd/bd (16%)	bd	0,004
6 lat***	65/517 (13%)	78/430 (18%)	<b>0,67 (0,51; 0,88)</b>	0,004
6,5 roku****	78/487 (16%)	82/404 (20%)	<b>0,72 (0,56; 0,93)</b>	0,01
<b>Poprawa sprawności utrwalona przez 24 tyg.</b>				
5 lat	88/430 (26%)	67/318 (21%)	bd	0,046

\*Dane z abstraktu Giovannoni 2019, \*\*Dane z abstraktu Hauser 2019, \*\*\*Dane z prezentacji Giovannoni 2020b, \*\*\*\*Dane z abstraktu Giovannoni 2020

#### Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe (zbiorczo)

Prezentowano wyniki dla innych drugorzędowych punktów końcowych w grupach, gdzie stosowano OKR długoterminowo i gdzie zmieniono leczenie z IFNB 1a-SC na OKR. Dla punktów końcowych NEDA, średniej zmiany objętości mózgu względem wartości wyjściowej oraz wystąpienia konieczności wspomaganie chodzenia wykazano istotną statystycznie przewagę wariantu, polegającego na rozpoczęciu terapii OKR wcześniej. Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 38. Wyniki poszerzonej analizy skuteczności. Pozostałe punkty końcowe dla porównania OKR vs. IFNB 1a→OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)**

Okres obserwacji	OKR	IFB-1a-SC/OKR	OKR vs. IFNB-1a→OKR
<b>Brak aktywności choroby (NEDA) [n/N (%)]</b>			
5 lat	409/625 (65%)	310/563 (55%)	p <0,001
<b>Powiększające się zmiany w obrazie T1 [l. zmian/1 skan]</b>			
5 lat	0,006 (N=544)	0,004 (N=500)	bd
<b>Nowe lub powiększające się zmiany w obrazie T2 [l. zmian/1 skan]</b>			
5 lat	0,031 (N=550)	0,038 (N=500)	bd
<b>Średnia zmiana objętości mózgu względem wartości wyjściowej wyrażona w % [95% CI]</b>			
5 lat	-1,874 (N=829) [bd; bd]	-2,154 (N=827) [bd; bd]	p = 0,002
<b>Średnia roczna zmiana objętości mózgu w cm<sup>3</sup></b>			
5 rok	-0,354 (N=354)	-0,359 (N=316)	bd
<b>Wystąpienie konieczności wspomaganie chodzenia [n/N (%)]</b>			
6 lat*	24/558 (4%)	35/487 (7%)	HR [95% CI] = 0,56 [0,38; 0,84]; p = 0,004
6,5 roku**	28/541 (5%)	39/464 (8%)	HR [95% CI] = 0,54 [0,35; 0,83] p = 0,024

\*Dane z prezentacji Giovannoni 2020b, \*\*Dane z abstraktu Giovannoni 2020

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania okrelizumabu przedstawiono w prezentacji konferencyjnej Hauser 2020 obejmującej 7-letni okres obserwacji. Wyniki przedstawiono w częstości na 100 pacjentolat dla pacjentów stosujących okrelizumab przez 7 lat (2 lata fazy kontrolowanej i 5 lat fazy przedłużonej) oraz dla pacjentów, którym zmieniono terapię z IFNB-1a-SC na okrelizumab (5 lat fazy przedłużonej).

Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 206 na 100 pacjentolat, była ona niższa niż podczas fazy kontrolowanej, dla której wynosiły one dla okrelizumabu i IFNB-1a-SC odpowiednio 290 i 296. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz reakcje związane z podaniem leku. Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 39. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Zdarzenie niepożądane raportowane u pacjentów przyjmujących OKR – analiza długoterminowa (skumulowane wyniki OPERA I i OPERA II)**

AE	Częstość na 100 pacjentolat [95% CI]		
	Faza kontrolowana		Faza kontrolowana i przedłużenie (wyniki skumulowane dla OKR) N=1 448 (7 862 pacjentolat)
	OKR N=825 (1 448 pacjentolat)	IFNB-1a-S.C. N=826 (1 399 pacjentolat)	
AE ogółem	290 [281; 299]	296 [287; 305]	206 [203; 209]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	2,35 [1,63; 3,28]	3,93 [2,96; 5,12]	1,25 [1,10; 1,52]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	84,5 [79,9; 89,4]	67,8 [63,5; 72,2]	72,2 [70,3; 74,1]
Nowotwory	0,28 [0,08; 0,71]	0,14 [0,02; 0,52]	0,36 [0,24; 0,52]
Reakcje związane z podaniem	34,9 [31,9; 38,1]	7,9 [6,5; 9,5]	14,3 [13,5; 15,1]
SAE ogółem	5,4 [4,3; 6,7]	6,3 [5,1; 7,8]	5,9 [5,4; 6,5]
SAE: zakażenia	0,83 [0,43; 1,45]	1,79 [1,16; 2,64]	1,32 [1,08; 1,60]
Zgony	0,07 [0; 0,038]	0,14 [0,02; 0,52]	0,05 [0,01; 0,13]

## Opracowania wtórne

W ramach poszerzonej analizy skuteczności zdecydowano się uwzględnić w ALK wnioskodawcy 9 przeglądów systematycznych. Skrótową charakterystykę zidentyfikowanych przeglądów, a także najważniejsze wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40. Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych dla OKR na podstawie AKL wnioskodawcy**

Cel przeglądu	Rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (lub pacjentów)	Główne wyniki
<b>Deleu 2016</b>				
Porównanie skuteczności klinicznej DMT w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>OKR,</li> <li>GA,</li> <li>DMF,</li> <li>IFNB-1a,</li> <li>IFNB-1b,</li> <li>TERI,</li> <li>Peg-IFNB-1a,</li> <li>ALEM,</li> <li>DAC,</li> <li>FIN,</li> <li>NAT,</li> <li>MITOKSANTRON</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OKR: 2 RCT,</li> <li>pozostałe interwencje: 23 RCT</li> </ul>	Wykazano, że w badaniach porównujących skuteczność OKR z IFNB-1a-SC, terapia OKR prowadziła do znaczącej redukcji ARR w ciągu 2 lat (46–47%), CDP12 (37–43%) oraz aktywności choroby w obrazie MRI, m.in. liczby zmian Gd+ (94-95%) oraz liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 (77-83%). W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa OKR był zbliżony do PLC. Nie obserwowano występowania oportunistycznych infekcji lub istotnych klinicznie zmian wyników badań laboratoryjnych u pacjentów leczonych OKR. Zaleca się jednak ostrożność w stosowaniu OKR do czasu lepszego poznania jego profilu bezpieczeństwa (m.in. w odniesieniu do ryzyka wystąpienia PML).
<b>Giovannoni 2020</b>				
Porównanie skuteczności DMT z PLC w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS	Porównanie skuteczności DMT z PLC w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS	<ul style="list-style-type: none"> <li>OKR,</li> <li>GA,</li> <li>DMF,</li> <li>IFNB-1a,</li> <li>IFNB-1b,</li> <li>TERI,</li> <li>Peg-IFNB-1a,</li> <li>ALEM,</li> <li>KLAD,</li> <li>FIN,</li> <li>NAT,</li> <li>PLC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OKR: 2 RCT,</li> <li>pozostałe interwencje: 31 RCT</li> </ul>	Wykazano, że jedynie terapia OKR (poza ALEM lub ALEM i NAT niebędących komparatorami w niniejszej analizie) prowadziła do istotnej statystycznie redukcji CDP12 i CDP24 w porównaniu z PLC. Wszystkie interwencje wykazywały statystycznie istotną przewagę nad PLC odnośnie ARR, przy czym OKR wykazywał największe prawdopodobieństwo skuteczności spośród komparatorów będących komparatorami w niniejszej analizie tj. GA, IFNB, Peg-IFNB, TERI, DMF). Nie obserwowano różnic między OKR i innymi komparatorami odnośnie występowania SAE.
<b>Li 2019</b>				
Porównanie skuteczności klinicznej DMT w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>OKR,</li> <li>GA,</li> <li>DMF,</li> <li>IFNB-1a,</li> <li>IFNB-1b,</li> <li>TERI,</li> <li>Peg-IFNB-1a,</li> <li>ALEM,</li> <li>DAC,</li> <li>FIN,</li> <li>NAT,</li> <li>MITOKSANTRON,</li> <li>PLC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>23 RCT (14 097), w tym 2 badania dla OKR i 21 dla pozostałych interwencji</li> </ul>	Wykazano, że terapia OKR cechuje się istotną statystycznie przewagą nad IFNB-1a, IFNB-1b, DMF, TERI, GA (24%–43%) i PLC (51%) odnośnie zmniejszenia odsetka pacjentów z rzutem choroby występującym w ciągu 24 miesięcy. Terapia OKR wykazywała również znamienne statystycznie przewagę nad IFNB-1a, IFNB-1b, TERI, GA (37%–58%) i PLC (63%) względem zmniejszenia odsetka pacjentów z trwałym pogorszeniem niesprawności w 24 miesiącu leczenia. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR i pozostałymi DMT odnośnie do zaprzestawania terapii z powodu AE i występowania AE pomiędzy OKR i pozostałymi DMT.
<b>Lucchetta 2018</b>				
Porównanie skuteczności klinicznej DMT w leczeniu dorosłych	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>OKR,</li> <li>GA,</li> <li>DMF,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny: 40 RCT (29 150),</li> </ul>	Wykazano, że terapia OKR prowadziła do istotnej statystycznie redukcji ARR (różny okres obserwacji) w porównaniu z IFNB-1a, DMF, Peg-IFNB-1a, TERI, GA (22%–56%) oraz PLC (63%). Ponadto OKR przyczyniał



pacjentów z RRMS		<ul style="list-style-type: none"> <li>IFNB-1a,</li> <li>IFNB-1b,</li> <li>TERI,</li> <li>Peg-IFNB-1a, A</li> <li>LEM,</li> <li>DAC,</li> <li>KLAD,</li> <li>RTX,</li> <li>FIN,</li> <li>NAT,</li> <li>MITOKSANTRON,</li> <li>PLC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanaliza: 37 RCT (bd)</li> </ul>	<p>się do istotnej statystycznie redukcji CDP12 w porównaniu z IFNB-1a, IFNB-1B, GA (36%–54%) i PLC (69%) oraz do redukcji CDP24 w porównaniu z GA, IFNB-1a (37%–60%) i PLC (49%) Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR i pozostałymi DMT odnośnie do zaprzestawania terapii z powodu AE w ciągu 96 tygodni leczenia.</p>
<b>Lucchetta 2019</b>				
Porównanie profilu bezpieczeństwa DMT w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>OKR,</li> <li>GA,</li> <li>DMF,</li> <li>IFNB-1a,</li> <li>IFNB-1b,</li> <li>TERI,</li> <li>Peg-IFNB-1a,</li> <li>ALEM,</li> <li>DAC,</li> <li>FIN,</li> <li>NAT,</li> <li>PLC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>33 RCT,</li> <li>14 badań obserwacyjnych</li> </ul>	<p>Wykazano, że terapia OKR prowadziła do redukcji AE w porównaniu z GA, IFNB-1a i Peg-IFNB-1a. Różnice nie były jednak istotne statystycznie.</p>
<b>McCool 2019</b>				
Porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa OKR z pozostałymi DMT	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>OKR,</li> <li>GA,</li> <li>DMF,</li> <li>IFNB-1a,</li> <li>IFNB-1b,</li> <li>TERI,</li> <li>Peg-IFNB-1a,</li> <li>ALEM,</li> <li>DAC,</li> <li>KLAD,</li> <li>FIN,</li> <li>NAT,</li> <li>PLC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny: 46 RCT, w tym 3 badania dla OKR;</li> <li>Metaanaliza: 33 RCT, w tym 2 badania dla OKR</li> </ul>	<p>Wykazano, że OKR prowadził do istotnej statystycznie: redukcji ARR w porównaniu z GA, DMF, IFNB-1a-IM, IFN-1a-SC, IFNB-1b, Peg-IFNB-1a, TERI (27%–57%) oraz PLC (66%), redukcji CDP12 w porównaniu z GA, DMF, IFNB-1a-IM, IFN-1a-SC, IFNB-1b, TERI (40%–51%) i PLC (62%), redukcji CDP24 w porównaniu z IFN-1a-SC, TERI (40%–54%) i PLC (62%), wzrostu odsetka pacjentów wolnych od rzutu choroby w porównaniu z GA, DMF, IFNB-1a-IM, IFN-1a-SC, IFNB-1b, Peg-IFNB-1a, TERI (2 do prawie 4-krotnego wzrostu) i z PLC (prawie 5-krotny wzrost). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR i pozostałymi DMT odnośnie do SAE i zaprzestawania terapii z powodu AE. Stosowanie OKR przyczyniało się za to do statystycznie istotnej redukcji ryzyka zaprzestania terapii z jakiegokolwiek powodu w porównaniu z Peg-IFN-1a i IFNB-1a-SC.</p>
<b>Ng 2019</b>				
Ocena profilu bezpieczeństwa OKR w leczeniu dorosłych pacjentów z MS (RRMS lub PPMS)	Przegląd systematyczny	OKR	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 RCT w tym 1 dotyczące populacji PPMS,</li> <li>4 nRCT - open label,</li> <li>29 badań obserwacyjnych,</li> <li>27 serii przypadków</li> </ul>	<p>W badaniach RCT nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR a IFN-1a oraz PLC odnośnie do występowania AE ogółem. W porównaniu z IFNB-1a OKR znamienne statystycznie zwiększał ryzyko wystąpienia zakażeń (RR = 1,10 [1,01; 1,19]), w tym zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła i nosa, zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażeń związanych z wirusem opryszczki oraz nieżyty nosa. W porównaniu zarówno z IFNB-1a jak i z PLC, OKR znamienne statystycznie zwiększał ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (zakres RR od</p>

				1,57 do 4,42), w tym świądu, wysypki, podrażnienia gardła i zaczerwienienia.
Rae-Grant 2018				
Porównanie profilu bezpieczeństwa DMT w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS, PPMS i CIS	Przegląd systematyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>OKR,</li> <li>GA,</li> <li>DMF,</li> <li>IFNB-1a,</li> <li>IFNB-1b,</li> <li>TERI,</li> <li>Peg-IFNB-1a,</li> <li>ALEM,</li> <li>DAC,</li> <li>AZA,</li> <li>CYKLO,</li> <li>KLAD,</li> <li>RTX,</li> <li>FIN,</li> <li>NAT,</li> <li>MITOKSANTRON,</li> <li>GKS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>70 RCT</li> </ul>	Wykazano, że OKR przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia progresji niesprawności w porównaniu z IFNB-1a-SC u osób z RRMS.
Siddiqui 2017				
Porównanie skuteczności klinicznej kładrybiny z DMT w leczeniu RRMS	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>OKR,</li> <li>GA,</li> <li>DMF,</li> <li>IFNB-1a,</li> <li>IFNB-1b,</li> <li>TERI,</li> <li>Peg-IFNB-1a,</li> <li>ALEM,</li> <li>KLAD,</li> <li>DAC,</li> <li>FIN,</li> <li>NAT,</li> <li>PLC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>46 RCT w tym: OKR: 2 RCT (827); pozostałe interwencje: 44 RCT (29 411)</li> </ul>	Wykazano, że OKR w porównaniu z KLAD cechował się większą skutecznością w redukcji CDP24 oraz ARR (różnice nie były jednak istotne statystycznie). Z kolei KLAD cechuje istotna statystycznie przewaga nad TERI, GA, IFNB-1a, IFNB-1b, Peg-IFNB-1a odnośnie ARR oraz numeryczna przewaga nad TERI, GA, IFNB-1a, IFNB-1b odnośnie CDP24.

### Badania jednoramienne

W dodatkowej AKL wnioskodawcy (Aneks, aneks F) przedstawiono wyniki trzech zidentyfikowanych badań jednoramiennych (CASTING, CHORDS, ENSEMBLE) dotyczących OKR. Badania te ze względu na metodykę (nRCT) nie spełniły kryteriów włączenia. Przedstawienie tych badań przez wnioskodawcę ma stanowić uzupełnienie analizy klinicznej. Podsumowanie metodyki poszczególnych badań oraz wyników w nich uzyskanych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 41. Podsumowanie charakterystyki i wyników badań jednoramiennych ujętych w analizie dodatkowej wnioskodawcy na podstawie AKL wnioskodawcy**

Metodyka badania	Skuteczność	Bezpieczeństwo
CASTING		
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa OKR w populacji pacjentów z RRMS, którzy uzyskali suboptymalną odpowiedź na wcześniej	<u>Odsetek pacjentów z CDP24:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 48 tyg.: n=32/673 (5%);</li> <li>po 96 tyg.: n=82/658 (12%);</li> </ul> <u>Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 48 tyg.: n=591/658 (90%), n=586/674 (87%) – wg danych z innego źródła – abstrakt Vermersch 2020;</li> </ul> <u>Roczna częstość rzutów choroby:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 48 tyg.: ARR [95% CI] 0,048 (bd; bd);</li> </ul>	Analiza bezpieczeństwa nie została przeprowadzona.

Metodyka badania	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p>stosowane 1 lub 2 leków DMT</p> <p><u>Okres interwencji:</u> 96 tygodni stosowania OKR</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> 680</p>	<p><u>Odsetek pacjentów z NEDA (ang. no evidence of disease activity):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 96 tyg.: 492/658 (75%);</li> </ul> <p><u>Zmiany w obrazie MRI (nowe Gd+ w obrazie T1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 48 tyg.: 19/673 (3%);</li> <li>po 96 tyg.: 15/658 (2%);</li> </ul> <p><u>Zmiany w obrazie MRI (nowe lub powiększające się zmiany w obrazie T2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 48 tyg.: 42/673 (6%);</li> <li>po 96 tyg.: 56/658 (9%);</li> </ul> <p><u>Jakość życia (Ocena SymptoMScreen):</u> indywidualny wskaźnik poszczególnych domen: 1,0 (1,2) – 2,1 (1,6).</p>	
<b>CHORDS</b>		
<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa OKR w populacji pacjentów z RRMS, którzy uzyskali suboptymalną odpowiedź na wcześniejsze stosowane leczenie DMT</p> <p><u>Okres interwencji:</u> 96 tygodni stosowania OKR</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> 608</p>	<p><u>Odsetek pacjentów z CDP24:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 48 tyg.: n=5/141 (4%); populacja mITT obejmująca 141 pacjentów;</li> </ul> <p><u>Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 48 tyg.: n=142/153 (90%), populacja mITT obejmująca pacjentów, którzy ukończyli 1-roczone leczenie OKR;</li> </ul> <p><u>Roczna częstość rzutów choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 48 tyg.: ARR [95% CI] 0,047 (0,021; 0,104);</li> <li>po 96 tyg.: ARR [95% CI] 0,046 (0,036; 0,060);</li> </ul> <p><u>Odsetek pacjentów z NEDA (ang. no evidence of disease activity):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 96 tyg.: 276/546 (48%);</li> </ul> <p><u>Zmiany w obrazie MRI (nowe Gd+ w obrazie T1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 48 tyg.: 10/138 (1%);</li> </ul> <p><u>Zmiany w obrazie MRI (nowe lub powiększające się zmiany w obrazie T2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 48 tyg.: 5/138 (4%);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenie niepożądane ogółem: n=525/608 (86%);</li> <li>AE prowadzące do zakończenia terapii n=8/608 (1%);</li> <li>AE prowadzące do przerwania / zmiany dawkowania n=108/608 (18%);</li> <li>SAE ogółem n=47/608 (8%);</li> <li>SAE prowadzące do zakończenia terapii = bd;</li> <li>SAE prowadzące do przerwania / zmiany dawkowania n=2/608 (&lt;1%);</li> <li>Ciężkie zakażenia n=9/608 (2%);</li> <li>Zdarzenia niepożądane występujące u &gt;2% pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>Zakażenia i zarażenie pasożytnicze n=54/153 (35%);</li> <li>Zakażenia układu moczowego n=13/153 (9%);</li> <li>Zakażenie górnych dróg oddechowych n=8/153 (5%);</li> <li>Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła n=7/153 (5%);</li> <li>Zapalenie zatok n=5/153 (3%);</li> <li>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegu n=79/153 (52%);</li> <li>Reakcje związane z podaniem n=70/153 (46%);</li> </ul> </li> </ul>
<b>ENSEMBLE</b>		
<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa OKR w populacji pacjentów we wczesnym stadium RRMS</p> <p><u>Okres interwencji:</u> 192 tygodni stosowania OKR</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> 678</p>	<p><u>Odsetek pacjentów z CDP24:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 48 tyg.: n=38/643 (6%);</li> </ul> <p><u>Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 48 tyg.: n=631/643 (98%),</li> </ul> <p><u>Odsetek pacjentów z NEDA (ang. no evidence of disease activity):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 48 tyg.: 545/643 (85%);</li> </ul> <p><u>Zmiany w obrazie MRI (nowe Gd+ w obrazie T1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 48 tyg.: 37/643 (6%);</li> </ul> <p><u>Zmiany w obrazie MRI (nowe lub powiększające się zmiany w obrazie T2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 48 tyg.: 31/643 (5%);</li> </ul> <p><u>Jakość życia (Ocena SymptoMScreen):</u> indywidualny wskaźnik poszczególnych domen: 0,8 (1,1) – 1,8 (1,5).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenie niepożądane ogółem: n=579/678 (85%);</li> <li>AE prowadzące do zakończenia terapii n=7/678 (1%);</li> <li>AE prowadzące do przerwania / zmiany dawkowania n=18/678 (3%);</li> <li>SAE ogółem n=336/678 (50%);</li> <li>AE ≥ st.3. n=41/675 (6%);</li> <li>SAE ogółem n=31/678 (5%);</li> <li>SAE prowadzące do zakończenia terapii n=3/678 (&lt;1%);</li> <li>SAE prowadzące do przerwania / opóźnienia terapii n=1/678 (&lt;1%);</li> <li>Zgon n=1/678 (&lt;1%);</li> <li>Szczegółowe AE występujące u &gt;10% pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>Reakcje związane z podaniem n=234/678 (41%);</li> <li>Ból głowy n=128/678 (19%);</li> <li>Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła n=127/678 (19%);</li> </ul> </li> </ul>

Podsumowując wyniki przedstawionych przez wnioskodawcę badań jednoramiennych CASTING, CHORDS oraz ENSEMBLE zauważa się, iż we wszystkich trzech badaniach progresja niesprawności wyrażona w postaci odsetka pacjentów CDP24 w 48 tygodniu obserwacji była niska i wynosiła od 4% do 6%. Poza tym, wykazano występowanie wysokiego odsetka pacjentów wolnych od rzutu choroby, a OKR przyczynił się również do ponad 20-krotnej redukcji ARR w okresie 48 tygodni i 96 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Brak aktywności choroby był obserwowany u 85% wcześniej nieleczonych pacjentów z badania ENSEMBLE otrzymujących OKR przez 48 tygodni. W badaniu CASTING brak aktywności choroby wystąpił u 75% pacjentów (uprzednio leczonych i nieleczonych) oraz u 48% pacjentów (wcześniej leczonych) z badania CHORDS<sup>3</sup>. W obu przypadkach OKR stosowano przez 96 tygodni.

W przypadku analizy bezpieczeństwa, została ona przeprowadzona jedynie w badaniach CHORDS i ENSEMBLE. Odsetek pacjentów z AEs ogółem wynosił w tych badaniach od 72% do 86%. W obu badaniach u stosunkowo wysokiego odsetka pacjentów doszło do reakcji związanych z podaniem leku (41%–46%). Ponadto w badaniu CHORDS odnotowano wysoki odsetek pacjentów z zatruciem i urazami (52%), a także zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi (35%) oraz zaburzeniami układu nerwowego (24%). Pozostałe wyszczególnione AEs nie przekraczały 20% odsetka występowania.

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

W AKL wnioskodawcy podano, że w grudniu 2020 r. dokonano przeszukania ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania okrelizumabu (OKR) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- Europejskiej Agencji Leków (EMA), w tym komunikaty i zalecenia Komitetu ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PRAC, ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee);
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA);
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

W wyniku przeszukiwań wnioskodawcy odnaleziono jedynie informacje na stronie FDA przedstawione poniżej.

- „FDA (2020): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia zakażeń (w tym zakażenia wirusem opryszczki) oraz zaleceń dotyczących szczepienia u niemowląt matek, które w okresie ciąży przyjmowały OKR;
- FDA (2020): ryzyko wystąpienia reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B jest przedmiotem oceny FDA;
- FDA (2018): ryzyko wystąpienia anafilaksji jest przedmiotem oceny FDA.”

W ramach wyszukiwania własnego, przeprowadzonego w dniu 20.05.2021 r., analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych dodatkowych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących OKR.

#### Charakterystyka Produktu Leczniczego<sup>4</sup>

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

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

### 4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z większością wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów, tj.: fumaranem dimetylu, octanem glatirameru, interferonem beta-1b, peginterferonem beta-1a oraz teryflunomidem.

<sup>3</sup> **Komentarz Analityka Agencji:** populacja odpowiadająca wnioskowanej populacji

<sup>4</sup> Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ocrevus z dnia 18 maja 2021 roku (ChPL Ocrevus 2021).

Wnioskodawca dokonał porównania bezpośredniego ocenianej technologii jedynie z intereferonem beta-1a, ponieważ na to pozwalały mu odnalezione badania. Z tego względu było możliwe przedstawienie wyników porównania bezpośredniego tylko względem jednego komparatora – IFNB-1a-S.C. Toteż w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych (OPERA I i OPERA II), oceniających skuteczność i bezpieczeństwo OKR względem IFNB-1a-SC w populacji pacjentów z RRMS. Uzyskane wyniki wykazały skuteczność OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC odnośnie redukcji nasilenia objawów choroby oraz poprawy stopnia sprawności pacjentów. Ponadto wyniki badań OPERA I i II potwierdziły, że OKR cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej raportowano zdarzenia typowe dla leków o działaniu immunomodulującym, zwłaszcza infekcje, a także reakcje związane z wlewem. Populacja badań OPERA odpowiada populacji docelowej tj. aktualnie leczonej w ramach programu lekowego B.29, gdyż obejmuje zarówno pacjentów nieleczonych, jak również stosujących uprzednio leczenie immunomodulujące.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio OKR z pozostałymi komparatorami, wnioskodawca przeprowadził porównanie z uwzględnieniem badań randomizowanych, umożliwiające utworzenie sieci połączeń na potrzeby MTC, obejmujące wspomniane wyżej 2 badania dla OKR porównanego z intereferonem beta-1a oraz 22 badania, w których oceniano pozostałe komparatory (DMF, IFNB-1a-SC, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, GA, TERI). Wyniki porównania pośredniego wskazują, że OKR jest opcją istotnie statystycznie skuteczniejszą od wszystkich analizowanych komparatorów uwzględnionych w programie lekowym B.29 w zakresie redukcji średniej rocznej częstości rzutów oraz zwiększenia szansy na pozostanie wolnym od rzutu choroby, a od większości opcji w zakresie zahamowania progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tygodni.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono także wyszukiwanie opracowań wtórnych. W ramach przeglądu wnioskodawca zidentyfikował dziewięć przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia: Deleu 2016, Giovannoni 2020, Li 2019, Lucchetta 2018, Lucchetta 2019, McCool 2019, Ng 2019, Rae-Grant 2018 oraz Siddiqui 2017. Jeden z przeglądów oceniono w skali AMSTAR 2 jako przegląd o umiarkowanej jakości, pięć przeglądów cechowało się niską jakością, z kolei trzy krytycznie niską. Wyniki z odnalezionych prac uwzględniających OKR są zbliżone do wyników z porównania pośredniego i wskazują na przewagę OKR względem większości komparatorów odnośnie punktów końcowych związanych ze skutecznością leczenia RRMS. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych opracowań wtórnych.

Ponadto, wnioskodawca do analizy włączył wczesne wyniki jednoramiennych badań klinicznych – CASTING, CHORDS, ENSEMBLE, które charakteryzowały się kilkuprocentowymi odsetkami pacjentów z CDP24 i zmianami w MRI oraz około 90% częstością NEDA, jak i wysokim odsetkiem występowania pacjentów wolnych od rzutów choroby. Profil bezpieczeństwa odnotowany w badaniach jednoramiennych świadczył o dobrej tolerancji OKR i był spójny z obserwowanym w badaniach OPERA.

Z kolei przedstawiona przez wnioskodawcę analiza dotycząca długoterminowej skuteczności okrelizumabu wykazała, że efekt terapeutyczny utrzymywał się nawet przez 6,5 roku trwania leczenia. W 6. roku stosowania OKR CDP24 wystąpiła zaledwie u 19% pacjentów stosujących od początku OKR i u 24%, którzy po 2 latach stosowania IFNB-1a-SC stosowali 4-letnie leczenie OKR. Z kolei po 6,5-rocznym okresie obserwacji (4,5-roczone stosowanie leczenie OKR w grupie stosującej wcześniej IFNB 1a SC) CDP48 obserwowano odpowiednio u 16% i 20% pacjentów z powyższych grup. Długoterminowe stosowanie OKR przyczyniło się również do postępującej redukcji ARR. Ponadto, w 5.roku stosowania OKR większość pacjentów charakteryzowała się brakiem aktywności choroby (NEDA). W przypadku bezpieczeństwa najczęściej obserwowanymi AE były zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Należy także zwrócić uwagę, iż aktualnie w Agencji trwają prace nad wnioskiem refundacyjnym dotyczącym innego leku, który ma być stosowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności terapii okrelizumabem (OKR) stosowanym jako leczenie I rzutu u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS)”.

W AE wnioskodawcy populację stanowią „dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, tj.:

- chorzy z postacią rzutową stwardnienia rozsianego rozpoznaną w oparciu o aktualne kryteria diagnostyczne McDonalda, będący w stanie neurologicznym w skali EDSS od 0 do 4,5, u których w okresie ostatnich 12 miesięcy wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej 1 nowe ognisko gadolino-zależne (Gd+) lub
- chorzy leczeni interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem w ramach programu lekowego B.29, w przypadku:
  - wystąpienia objawów niepożądanych, albo
  - jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, albo
  - w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie:
    - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub
    - 1 ciężkiego rzutu po pierwszych 6 miesiącach terapii, lub
    - więcej niż jednej nowej zmiany Gd+, lub
    - więcej niż dwóch nowych zmian w sekwencji T2.”

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono porównanie z:

- interferonem beta 1a podawany domięśniowo 30 mcg QW (IFNB-1a-IM),
- interferonem beta 1a podawany podskórnym 44 mcg TIW (IFNB-1a-SC),
- interferonem beta 1b podawany podskórnym 250 mcg EOD (IFNB-1b-SC),
- octanem glatirameru 20 mg QD lub 40mg TIW (GA),
- fumaranem dimetylu 240 mg BID (DMF),
- pegylowanym interferonem beta 1a 125 mg Q2W (peg-IFNB-1a),
- teryflunomidem 14 mg QD (TERI),

finansowanych w I linii terapii MS w ramach aktualnego programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”.

Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz społecznej. Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym wynoszącym [REDACTED]. Jako uzasadnienie wnioskodawca wskazał: „założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających

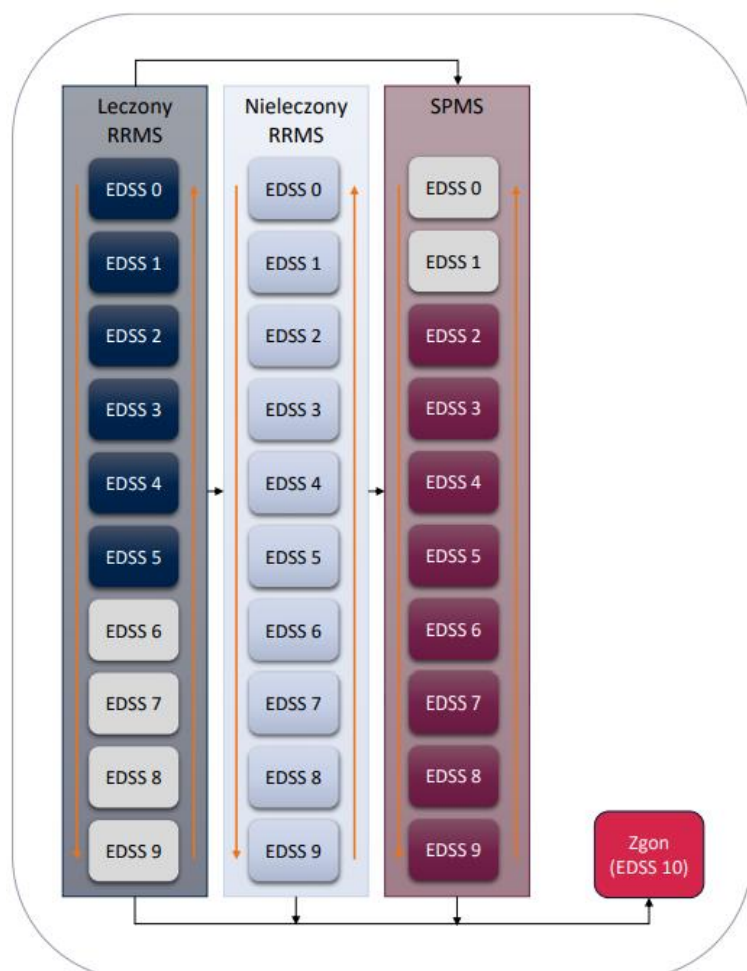


z zastosowania porównywanych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych”.

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel. Wnioskodawca wskazał, iż struktura modelu „jest zbliżona do modeli wcześniej ocenianych przez NICE (National Institute for Health and Care Excellence) i AOTMiT”. AE wnioskodawcy oparto o kohortowy model Markowa, w którym uwzględniono:

- rzuty choroby,
- progresję choroby,
- przejście z postaci RRMS do SPMS,
- zgon,
- przerwanie terapii,
- zdarzenia niepożądane.

W modelu wnioskodawcy „stany są zdefiniowane zgodnie ze skalą EDSS, z uwzględnieniem 10 stanów (EDSS 0–9). Skala ta umożliwi określenie stopnia niesprawności z dokładnością do 0,5 punktu, jednak w modelu ograniczono się do wartości całkowitych w celu zachowania spójności z dostępnymi danymi. Stany zależne od EDSS stanowią „silnik modelu”, do którego odnoszą się inne parametry, jak np. częstość rzutów, prawdopodobieństwo progresji z postaci RRMS do SPMS czy śmiertelność.”



**Rysunek 5. Struktura modelu wnioskodawcy**

„Pacjenci wchodzą do modelu w jednym ze stanów EDSS, zależnie od stopnia zaawansowania niesprawności, w postaci RRMS.” W każdym rocznym cyklu modelu pacjenci mogą:

- zmienić stan EDSS w ramach leczonego RRMS,

- przerwać leczenie i przejść do nieleczzonego RRMS – przerwanie terapii w przypadku progresji choroby powyżej określonego poziomu EDSS lub z innych powodów (m.in. wystąpienia zdarzeń niepożądanych), w ramach nieleczzonego RRMS pacjenci w kolejnych cyklach mogą:
  - zmienić stan EDSS w ramach nieleczzonego RRMS,
  - przejść do postaci SPMS,
  - przejść do stanu „zgon”,
- przejść do postaci SPMS (z jednoczesnym pogorszeniem stanu EDSS o 1 stopień), a następnie przechodzić między stanami EDSS w SPMS lub przejść do stanu „zgon”,
- przejść do stanu „zgon”.

„Pacjenci w modelu mogą zmieniać stany EDSS zarówno „do przodu”, tj. ze zwiększeniem poziomu niesprawności, jak i „do tyłu”, tj. ze zmniejszeniem poziomu niesprawności.”

„Każdy stan EDSS jest związany z kosztem i użytecznością stanu zdrowia, podobnie rzutom choroby przypisano koszt i spadek użyteczności.”

Pojedynczy cykl modelu trwa 1 rok. W modelowaniu zaimplementowano korektę połowy cyklu

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy uwzględniono następujące charakterystyki początkowe pacjentów: wiek i płeć (w celu określenia śmiertelności naturalnej) oraz rozkład między stanami EDSS.

Dane dotyczące wpływu stosowanych interwencji, w tym okrelizumabu, na przebieg choroby oraz na wskaźnik częstości rzutów choroby (ARR) określono na podstawie AKL wnioskodawcy. „Ze względu na brak danych wskazujących na zmniejszanie się efektów terapeutycznych w czasie (zarówno dla OKR, jak i komparatorów) założono, że skuteczność terapii jest stała w czasie.”

„Utrwaloną progresję niesprawności definiowano jako utrzymujący się przez 12 tygodni (CDP12) lub 24 tygodnie (CDP24) wzrost wyniku w skali EDSS. W analizie wykorzystano wyniki dla CDP12 ze względu na wyższą precyzję wyników MTC dla tego punktu końcowego związaną z większą ilością danych dla komparatorów i krótszymi przejściami dla porównań z OKR w ramach sieci.” Ponadto, wskazano także, że dla porównań skuteczności komparatorów względem placebo wyniki były istotne statystycznie jedynie w odniesieniu do CDP12 i nieistotne statystycznie dla CDP24.

„Dane dot. wpływu stosowanych interwencji skompilowano z danymi dot. naturalnego przebiegu choroby (...) w następujący sposób:

- progresja w ramach RRMS – uwzględniono oszacowane w ramach analizy klinicznej współczynniki hazardu względnego dla utrwalonej progresji niesprawności (CDP) dla porównania danej interwencji względem placebo i skompilowano je z macierzami przejść dla naturalnej progresji,
- progresja z RRMS do SPMS – przyjęto, że korzyść ze stosowania interwencji jest o połowę mniejsza niż korzyść w zakresie zmniejszenia tempa progresji w ramach RRMS (podejście zgodne z innymi analizami dla RRMS ocenianymi przez AOTMiT i NICE),
- progresja w ramach SPMS – założono, że terapia nie wpływa na tempo progresji.”

ARR zdefiniowano jako „całkowitą liczbę zdarzeń podzieloną przez liczbę pacjento-lat. Wyniki uzyskane w ramach analizy MTC skompilowano z naturalną częstością rzutów”.

W AE możliwość przerwania leczenia uwzględniono w przypadku:

- „progresji do SPMS (zgodnie z uwzględnionymi macierzami przejść dla naturalnego przebiegu choroby skorygowanymi parametrami efektywności),
- progresji do stanu EDSS  $\geq 6$  (zgodnie z uwzględnionymi macierzami przejść dla naturalnego przebiegu choroby skorygowanymi parametrami efektywności),

- zgodnie z odsetkami przerywania terapii z dowolnej przyczyny (na podstawie wyników MTC przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej)."

„Założono, że pacjenci po przerwaniu terapii OKR lub komparatorami nie będą stosować kolejnej linii leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby, podobnie jak w oryginalnym modelu. Takie podejście pozwala na oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych wynikających bezpośrednio z porównywanych interwencji. Ponadto, ze względu na mnogość dostępnych terapii, różnice w kryteriach rozpoczęcia leczenia poszczególnymi lekami (tj. kryteria umożliwiające zmianę leczenia w programie B.29 lub przejście do programu B.46) i możliwość stosowania sekwencji składających się z kilku kolejnych substancji, precyzyjne oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem sekwencyjnym jest niemożliwe.”

Do modelowania braku leczenia w RRMS oraz SPMS w AE wnioskodawcy wykorzystano dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby oraz parametrów efektywności dotyczące leczonego RRMS. „Przebieg nieleczonej choroby modelowany jest w oparciu o macierze przejść wymiaru 10x10.” W analizie podstawowej AE, dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby zaczerpnięto z bazy British Columbia (publikacja Palace 2014), „zgodnie z podejściem zastosowanym w oryginalnym modelu. W bazie tej dostępne są dane dla wszystkich EDSS 0–9 zebrane w sposób prospektywny. Ponadto uwzględniają one możliwość poprawy stanu EDSS (...). Autorzy opracowania Palace 2014 uwzględnili w obliczeniach pacjentów z RRMS i SPMS łącznie, przyjmując, że postać SPMS stanowi późniejszą formę postaci RRMS i zauważając, że częstości przejść między stanami dla postaci RRMS i SPMS są zbliżone. W konsekwencji przyjęto jednakowe macierze dla przejść między stanami EDSS w ramach RRMS i SPMS.” „Dla progresji z RRMS do SPMS wykorzystano dane z rejestru London Ontario, gdyż nie były one dostępne w bazie British Columbia.”

„Prawdopodobieństwo zgonu wyznaczono na podstawie danych o śmiertelności ogólnej w populacji polskiej (dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS)). „W celu uwzględnienia podwyższonego ryzyka zgonu u pacjentów z MS zastosowano mnożniki zależne od stanu EDSS. Mnożniki zaczerpnięto z publikacji Pokorski 1997, która stanowiła źródło danych o śmiertelności pacjentów z MS we wcześniejszych analizach ocenianych przez AOTMiT i NICE. W badaniu uwzględniono 6 727 pacjentów zdiagnozowanych z pewnym, prawdopodobnym lub możliwym MS w Danii od 1948 roku. Autorzy publikacji sklasyfikowali MS względem 3 kategorii: „łagodne”, „umiarkowane” i „ciężkie”. W grupach tych raportowano odpowiednio 160%, 184% i 444% wzrost śmiertelności względem populacji ogólnej.” W AE wnioskodawcy założono, że śmiertelność jest taka sama niezależnie od postaci choroby (RRMS i SPMS).

„W ramach analizy klinicznej stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*) ogółem dla porównania bezpośredniego OKR i IFNB-1a-SC oraz brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania OKR ze wszystkimi uwzględnionymi komparatorami (porównanie przeprowadzone metodą MTC). W konsekwencji w analizie podstawowej nie uwzględniono występowania AE.”

### Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków i monitorowania terapii,
- koszty leczenia rzutów choroby,
- koszty związane z niesprawnością (koszty stanów zdrowia), z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich niemedyceńskich i pośrednich,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty okrelizumabu przyjęto na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę. „

”

Koszty poszczególnych komparatorów oszacowano na podstawie przetargów, danych DGL lub z obwieszczenia MZ z 21.10.2020 r. – uwzględniono najniższe wartości.

Dawkowanie leków w AE wnioskodawcy określono na podstawie ChPL.

### Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomiczny wnioskodawcy uwzględniono:

- użyteczności związane z zaawansowaniem choroby mierzonym według skali EDSS wśród pacjentów z RRMS oraz SPMS,
- spadek użyteczności podczas rzutu choroby,
- spadek użyteczności związany z AE,
- spadek użyteczności stanu zdrowia opiekunów (tylko z perspektywy społecznej).

W celu określenia użyteczności stanów zdrowia w AE wnioskodawcy „wykorzystano wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby analizy ekonomicznej dla OKR w populacji pacjentów RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu ocenianej przez AOTMiT w 2018 roku<sup>5</sup>”. Ostatecznie, w analizie podstawowej wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia oszacowano na podstawie badań OPERA I i OPERA II, w których analizowano jakość życia pacjentów z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-3L. Dodatkowo uzupełniono je o dane pozyskane z badania Orme 2007, odnalezionego w ramach ww. przeglądu przeprowadzonego dla OKR w populacji pacjentów RRMS po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu.

### Dyskontowanie

W trakcie modelowania uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

**Tabela 42. Uwzględnione koszty i założenia – podsumowanie**

Parametr		Wartość / założenie	Źródło	
Dyskontowanie		koszty: 5%, efekty: 3,5%	Wytyczne AOTMiT	
Horyzont czasowy		dożywotni <span style="background-color: yellow;">    </span>	założenie wnioskodawcy, wytyczne AOTMiT	
Charakterystyka początkowa pacjentów	wiek	37 lat		
	rozkład między stanami EDSS	<b>Tabela 43. Charakterystyka początkowa pacjentów: rozkład między stanami EDSS</b>		badania Opera I i Opera II, założenia wnioskodawcy
		<b>Stan EDSS</b>	<b>Odsetek pacjentów</b>	
		0	<span style="background-color: yellow;">    </span>	
		1	<span style="background-color: yellow;">    </span>	
		2	<span style="background-color: yellow;">    </span>	
		3	<span style="background-color: yellow;">    </span>	
		4	<span style="background-color: yellow;">    </span>	
		5	<span style="background-color: yellow;">    </span>	
		6	<span style="background-color: yellow;">    </span>	
7		<span style="background-color: yellow;">    </span>		
8	<span style="background-color: yellow;">    </span>			
9	<span style="background-color: yellow;">    </span>			
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji polskiej		Tab. 10. (str. 37-38) AE wnioskodawcy	dane GUS	

<sup>5</sup> Ocrevus w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 157/2018. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/157/AW/157\\_AW\\_3\\_OT.4331.22\\_Ocrevus\\_RRMS\\_AE\\_2018.10.04.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/157/AW/157_AW_3_OT.4331.22_Ocrevus_RRMS_AE_2018.10.04.pdf)

Parametr	Wartość / założenie	Źródło
Zależność śmiertelności od stanu EDSS – mnożniki	<b>Tabela 44. Zależność śmiertelności od stanu EDSS – mnożniki</b>	
	<b>Stan EDSS</b>	<b>Odsetek pacjentów</b>
	0	1,00
	1	1,43
	2	1,60
	3	1,64
	4	1,67
	5	1,84
	6	2,27
	7	3,10
	8	4,45
9	6,45	
		Pokorski 1997, założenia wnioskodawcy
<b>Skuteczność i bezpieczeństwo</b>		
Efektywność terapii	<b>Tabela 45. Efektywność terapii: CDP12</b>	
	<b>Porównanie</b>	<b>CDP12 [HR]</b> <b>ARR [RR]</b>
	OKR vs PLC	0,38      0,37
	IFNB-1a-IM vs PLC	0,74      0,82
	IFNB-1a-SC vs PLC	0,63      0,69
	INFB-1b-SC vs PLC	0,78      0,69
	GA vs PLC	0,78      0,66
	DMF vs PLC	0,67      0,50
	peg-IFNB-1a vs PLC	0,62      0,64
TERI vs PLC	0,70      0,67	
		AKL wnioskodawcy, założenia wnioskodawcy
Przerwanie terapii	<b>Tabela 46. Przerwanie terapii</b>	
	<b>Porównanie</b>	<b>OR</b> <b>Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii</b>
	OKR vs PLC	1,65      6,19%
	IFNB-1a-IM vs PLC	1,85      9,65%
	IFNB-1a-SC vs PLC	0,84      10,64%
	INFB-1b-SC vs PLC	1,05      5,28%
	GA vs PLC	1,15      6,47%
	DMF vs PLC	2,40      7,02%
	peg-IFNB-1a vs PLC	1,33      13,20%
TERI vs PLC	1,65      8,00%	
		AKL wnioskodawcy, założenia wnioskodawcy
<b>Wartości użyteczności</b>		
Wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od zaawansowania choroby	<b>Tabela 47. Użyteczności stanów zdrowia w zależności od zaawansowania choroby</b>	
	<b>Stan EDSS</b>	<b>RRMS</b> <b>SPMS</b>
	0	0,881      0,836
	1	0,844      0,799
	2	0,770      0,725
	3	0,705      0,660
	4	0,644      0,599
	5	0,600      0,555
	6	0,491      0,446
	7	0,308      0,263
	8	-0,038      -0,083
9	-0,184      -0,229	
		badania Opera I i Opeera II, Orme 2007
Spadek użyteczności w trakcie rzutu (SE)	0,101 (0,020)	badania Opera I i Opera II

Parametr		Wartość / założenie				Źródło																								
<b>Koszty</b>																														
Dawkowanie leków		Tabela nr 35. (str. 63-64) AE wnioskodawcy				ChPL																								
Koszty leków – roczne [PLN]	OKR					założenie wnioskodawcy																								
	IFNB-1a-IM	24 288,80				przetargi rozstrzygnięte po 1.09.2020 r., dane DGL za okres od stycznia do marca 2019 r., obwieszczenie MZ z 21.10.2020 r.																								
	IFNB-1a-SC	28 623,50																												
	IFNB-1b-SC	25 097,49																												
	GA	7 519,36																												
	DMF	25 317,09																												
	peg-IFNB-1a	25 506,08																												
	TERI	23 479,26																												
Koszty podania leków		<b>Tabela 48. Koszty podania leków</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">OKR</th> <th colspan="2">Komparatory</th> </tr> <tr> <th>I rok</th> <th>kolejne lata</th> <th>I rok</th> <th>kolejne lata</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba świadczeń/rok</td> <td>3 hosp.</td> <td>2 hosp.</td> <td>4 wizyty ambulat.</td> <td>4 wizyty ambulat.</td> </tr> <tr> <td>Koszt jednorazowy [PLN]</td> <td>486,72</td> <td>486,72</td> <td>324,48</td> <td>324,48</td> </tr> <tr> <td>Koszt roczny [PLN]</td> <td>1 460,16</td> <td>973,44</td> <td>1 297,92</td> <td>1 297,92</td> </tr> </tbody> </table>					OKR		Komparatory		I rok	kolejne lata	I rok	kolejne lata	Liczba świadczeń/rok	3 hosp.	2 hosp.	4 wizyty ambulat.	4 wizyty ambulat.	Koszt jednorazowy [PLN]	486,72	486,72	324,48	324,48	Koszt roczny [PLN]	1 460,16	973,44	1 297,92	1 297,92	założenie wnioskodawcy, zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ
	OKR		Komparatory																											
	I rok	kolejne lata	I rok	kolejne lata																										
Liczba świadczeń/rok	3 hosp.	2 hosp.	4 wizyty ambulat.	4 wizyty ambulat.																										
Koszt jednorazowy [PLN]	486,72	486,72	324,48	324,48																										
Koszt roczny [PLN]	1 460,16	973,44	1 297,92	1 297,92																										
Koszty monitorowania terapii		1 671,00 PLN				założenie wnioskodawcy, zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ																								
Koszty związane z niesprawnością		Tabela nr 57. (str. 78) AE wnioskodawcy				Selmaj 2017, dane GUS																								
Koszty leczenia rzutu choroby		Perspektywa NFZ: 1 966 PLN Perspektywa wspólna: 2 129 PLN Perspektywa społeczna: 4 533 PLN				Selmaj 2017, wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem, dane o przeciętnym wynagrodzeniu																								

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 49. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	OKR	Komparatory						
		IFNB-1a-IM	IFNB-1a-SC	IFNB-1b-SC	GA	DMF	peg-IFNB-1a	TERI
<b>Perspektywa NFZ</b>								
Koszt leczenia [PLN]								
Koszt inkrementalny [PLN]	-							
Efekt [QALY]								



Parametr	OKR	Komparatory						
		IFNB-1a-IM	IFNB-1a-SC	IFNB-1b-SC	GA	DMF	peg-IFNB-1a	TERI
Efekt inkrementalny [QALY]	-							
ICUR [PLN /QALY]	-							
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)								
Koszt leczenia [PLN]								
Koszt inkrementalny [PLN]	-							
Efekt [QALY]								
Efekt inkrementalny [QALY]	-							
ICUR [PLN /QALY]	-							

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie okrelizumabu w miejsce komparatorów (tj. IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, GA, DMF, peg-IFNB-1a lub TERI) jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania:

- OKR vs IFNB-1a-IM z perspektywy NFZ wyniósł: [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł [redacted];
- OKR vs IFNB-1a-SC z perspektywy NFZ wyniósł: [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł [redacted];
- OKR vs IFNB-1b-SC z perspektywy NFZ wyniósł: [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł [redacted];
- OKR vs GA z perspektywy NFZ wyniósł: [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł [redacted];
- OKR vs DMF z perspektywy NFZ wyniósł: [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł [redacted];
- OKR vs z peg-IFNB-1a perspektywy NFZ wyniósł: [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł [redacted];
- OKR vs TERI z perspektywy NFZ: wyniósł: [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł [redacted].

Dla [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Ponadto, dla porównań [redacted], oszacowane wartości ICUR [redacted] progu opłacalności, a dla porównania [redacted]. Natomiast dla pozostałych porównań oszacowane wartości ICUR znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził ponadto oszacowania z perspektywy społecznej, ich wyniki są [redacted] oszacowaniami wykonanymi z perspektywy NFZ i wspólnej, tj., stosowanie okrelizumabu w miejsce komparatorów (tj. IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, GA, DMF, peg-IFNB-1a lub TERI) jest [redacted]. Dla [redacted], z perspektywy społecznej oszacowane wartości ICUR [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast

[redacted]. Szczegółowe wyniki oszacowań wnioskodawcy przeprowadzonych z perspektywy społecznej znajdują się w rozdz. 4.1.2. i 4.2.3. AE wnioskodawcy.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), z perspektywy NFZ, [redacted], jest równy wysokości progu<sup>6</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- względem porównania z IFNB-1a-IM: Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: [redacted] PLN;
- względem porównania z IFNB-1a-SC: Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: [redacted] PLN;
- względem porównania z IFNB-1b-SC: Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: [redacted] PLN;
- względem porównania z GA: Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: [redacted] PLN;
- względem porównania z DMF: Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: [redacted] PLN;
- względem porównania z peg-IFNB-1a: Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: [redacted] PLN;
- względem porównania z TERI: Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: [redacted] PLN.

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), z perspektywy wspólnej, [redacted], jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- względem porównania z IFNB-1a-IM: Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: [redacted] PLN;
- względem porównania z IFNB-1a-SC: Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: [redacted] PLN;
- względem porównania z IFNB-1b-SC: Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: [redacted] PLN;
- względem porównania z GA: Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: [redacted] PLN;
- względem porównania z DMF: Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: [redacted] PLN;
- względem porównania z peg-IFNB-1a: Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: [redacted] PLN;
- względem porównania z TERI: Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: [redacted] PLN.

Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono randomizowane badania: Opera I i Opera II (porównanie: OKR vs INF-1a-SC), w których wykazano przewagę OKR nad komparatorem. W związku z tym, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

<sup>6</sup> 155 514 PLN/QALY

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia:

- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych;
- alternatywną długość horyzontu czasowego;
- alternatywne wartości użyteczności;
- brak uwzględnienia spadku użyteczności stanu zdrowia opiekunów (z perspektywy społecznej);
- alternatywne koszty stanów zdrowia;
- alternatywne koszty leczenia rzutów;
- uwzględnienie kosztów i spadków użyteczności związanych z AEs u pacjentów stosujących OKR;
- wariant minimalny i maksymalny dotyczący efektywności terapii: dla CDP24 i dla ARR;
- wariant minimalny i maksymalny dotyczący rocznego prawdopodobieństwa przerwania terapii;
- alternatywne dane dotyczące progresji choroby w RRMS i SPMS;
- alternatywną początkową strukturę stanów EDSS;
- alternatywne dane dotyczące śmiertelności.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości ICUR, które są poniżej progu opłacalności.

Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 5.2. AE wnioskodawcy.

Tabela 50. Wybrane wyniki analizy wrażliwości

Testowany parametr / założenie	Wartość / założenie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej
<b>Porównanie OKR vs IFNB-1a IM</b>					
Wynik analizy podstawowej			-		-
<b>Porównanie OKR vs IFNB-1a-SC</b>					
Wynik analizy podstawowej			-		-

Testowany parametr / założenie	Wartość / założenie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej
<b>Porównanie OKR vs IFNB-1b-SC</b>					
Wynik analizy podstawowej			-		-
<b>Porównanie OKR vs GA</b>					
Wynik analizy podstawowej			-		-
<b>Porównanie OKR vs DMF</b>					
Wynik analizy podstawowej			-		-
<b>Porównanie OKR vs peg-IFNB-1a</b>					
Wynik analizy podstawowej			1		1
<b>Porównanie OKR vs TER1</b>					

Testowany parametr / założenie	Wartość / założenie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej
Wynik analizy podstawowej			-		-

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy społecznej znajdują się w rozdz. 5.2.3. AE wnioskodawcy.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że

Niezależnie od , najniższe wartości ICUR otrzymano w przypadku przyjęcia . Natomiast najwyższe wartości ICUR uzyskano w przypadku .

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną, dla perspektywy NFZ, prawdopodobieństwo opłacalności terapii OKR w porównaniu z poszczególnymi komparatorami, przy założonym progu opłacalności wynosi:

- OKR vs IFNB-1a-IM: ;
- OKR vs IFNB-1a-SC: ;
- OKR vs IFNB-1b-SC: ;
- OKR vs GA: ;
- OKR vs DMF: ;
- OKR vs peg-IFNB-1a: ;
- OKR vs TERI: .

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną, dla perspektywy wspólnej, prawdopodobieństwo opłacalności terapii OKR w porównaniu z poszczególnymi komparatorami, przy założonym progu opłacalności wynosi:

- OKR vs IFNB-1a-IM: ;
- OKR vs IFNB-1a-SC: ;
- OKR vs IFNB-1b-SC: ;
- OKR vs GA: ;
- OKR vs DMF: ;
- OKR vs peg-IFNB-1a: ;
- OKR vs TERI: .

Dodatkowo, wnioskodawca przeprowadził analizę probabilistyczną dla perspektywy społecznej. Jej wyniki znajdują się w rozdz. 4.3.3. AE wnioskodawcy.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 51. 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/?	We wnioskowanym programie lekowym wskazano, iż kryteria kwalifikacji obejmują „Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego musi być oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu”, natomiast w AE wnioskodawcy wskazano jedynie na konieczność spełnienia kryteriów McDonalda. Ponadto, nie wskazano na konieczność braku przeciwwskazań do leczenia zdefiniowanych w ChPL Ocrevus.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przedstawił porównanie wnioskowanej technologii z IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, GA, DMF, peg-IFNB-1a, TERI. Zasadność wyboru komparatorów oceniono w rozdz. 3.6. niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych oraz ustawą o refundacji. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy społecznej, jako uzasadnienie wskazując, iż „MS generuje znaczące koszty pośrednie, które zostały oszacowane w opublikowanych badaniach.”
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 2 badania randomizowane: OPERA I i OPERA II (porównanie: OKR vs INF-1a-SC). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących OKR z pozostałymi komparatorami (tj. IFNB-1a IM, IFNB-1b-SC, GA, DMF, peg-IFNB-1a i TERI), w związku z tym przeprowadzono porównania pośrednie metodą MTC.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W AE wnioskodawcy przyjęto horyzont dożywotni czasowy [redacted]. Jest to podejście zasadne.
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	Przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed, strategię wyszukiwania zawężono do przeglądów systematycznych. Wnioskodawca wskazał, iż dodatkowo przeprowadzono uzupełniające przeszukanie analiz ekonomicznych dla RRMS ocenianych przez AOTMiT w okresie ostatnich 5 lat. Ostatecznie w AE wnioskodawcy uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby analizy ekonomicznej dla OKR w populacji pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu ocenianej przez AOTMiT w 2018 r.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 8 AE wnioskodawcy):

- „Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej



analizie. W szczególności ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących OKR z komparatorem (oprócz IFNB-1a-SC), modelowanie oparto na przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej porównaniu pośrednim metodą MTC.”

- „Założono, że w przypadku zakończenia rozważanych terapii pacjenci nie są poddawani dalszemu leczeniu lekami immunomodulującymi, aby umożliwić porównanie efektów zdrowotnych i kosztów wynikających bezpośrednio z porównywanych interwencji oraz ograniczyć niepewność związaną z modelowaniem kolejnych linii leczenia.”
- „Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności jest stały w czasie i nie zależy od stanów zdrowia, w których znajdują się pacjenci. Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z tych powodów z badań klinicznych dostatecznie dobrze przybliży odsetek przerywających terapię w warunkach programu lekowego (w tym – precyzyjnych kryteriów nieskuteczności, potencjalnie innych niż kryteria stosowane w poszczególnych badaniach). W badaniach klinicznych nie raportuje się danych o przerywaniu terapii w stopniu dostatecznie szczegółowym, by było możliwe odniesienie się w obliczeniach do poszczególnych kryteriów wyłączenia z programów lekowych.”
- „Nie uwzględniono kosztów leczenia AE. W ramach analizy testowano konserwatywny wariant z uwzględnieniem kosztów AE dla OKR. Wpływ kosztów leczenia AE na całkowite wyniki jest niewielki.”
- „W analizie podstawowej nie uwzględniono polskich danych dot. użyteczności jako, że najlepszym źródłem danych w kontekście zachowania spójności między charakterystykami pacjentów, efektywnością oraz jakością życia były badania OPERA I i OPERA II. Ponadto, w jedynej dostępnej publikacji dot. jakości życia polskich pacjentów z MS nie wyróżniono wartości użyteczności z podziałem na RRMS i SPMS. Dane opublikowane w innych badaniach wskazują na istotną statystycznie różnicę w użytecznościach dla RRMS i SPMS, zatem uwzględnienie takich samych wartości dla obydwu typów byłoby nieuzasadnione i prowadziłoby do niewiarygodnych wyników modelowania. W celu zbadania wpływu przyjęcia polskich danych dot. użyteczności przeprowadzono stosowną analizę wrażliwości.”
- „W publikacji stanowiącej źródło danych dla kosztów stanów zdrowia i kosztów leczenia rzutów choroby w analizie podstawowej (Selmaj 2017) nie wyróżniono kosztów z podziałem na perspektywę NFZ i pacjentów. W konsekwencji przyjęto, że podział kosztów będzie na takim samym poziomie jak w innym odnalezionym źródle danych kosztowych (Szmurło 2014)”
- „Charakterystyki pacjentów z badania OPERA I i OPERA II nie odzwierciedlają w pełni kryteriów włączenia do programu lekowego B.29 jako, że uwzględniają pacjentów z EDSS  $\geq 5$ . W konsekwencji w celu zachowania spójności populacji z polskimi uwarunkowaniami przeskalowano początkową strukturę EDSS tak, aby uwzględniała wartości z przedziału EDSS 0-4.”
- „Od września 2020 roku nastąpiła najprawdopodobniej obniżka kosztów komparatorów w związku z przedłużeniem ich decyzji refundacyjnych. Koszty określono na podstawie aktualnych przetargów rozstrzygniętych po 1 września 2020 roku (oprócz GA). Koszty te wydają się spójne w odnalezionych przetargach, niemniej jednak ze względu na krótki okres od potencjalnej zmiany cen liczba odnalezionych przetargów jest niewielka.”
- „Koszt GA określono na podstawie jednostkowych cen raportowanych comiesięcznie przez NFZ. Koszt GA stanowi średni koszt opakowań 28 x 20 mg jak i 12 x 40 mg, brak jest szczegółowych danych pozwalających na określenie kosztu poszczególnych opakowań. Niemniej jednak dane sprzedażowe sprzed marca 2019 roku wskazują na znaczącą dominację opakowań 12 x 40 mg (98% udział w sprzedaży GA), zatem niepewność odnośnie kosztu poszczególnych opakowań ma znikomy wpływ na wyniki analizy.”

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na wyniki analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparatory dla okrelizumabu wybrano leki aktualnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu, w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”, co jest zgodne z podejściem zastosowanym w pozostałych analizach wnioskodawcy (patrz też rozdz. 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę, w niniejszej AWA).

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W sposób szczegółowy omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku. Po dacie złożenia wniosku nastąpiła zmiana obwieszczenia MZ (obwieszczenie MZ z dnia 21.04.2021 r.), jednakże w AE wnioskodawcy ostatecznie uwzględniono ceny z przetargów oraz z komunikatu DGL, a koszty z obwieszczenia MZ przedstawiono jedynie w celach porównawczych. W związku z czym nie było konieczności przeprowadzania obliczeń własnych Agencji.

Należy zwrócić uwagę, iż w AE wnioskodawcy dla wariantów [REDAKTOWANE], natomiast takie same ceny komparatorów (w przeliczeniu na koszt roczny terapii). Jako dane źródłowe dla cen komparatorów (poza kosztem GA) uwzględniono dane z odnalezionych przetargów. Wskazano, iż „biorąc pod uwagę, że 1 września 2020 roku miało miejsce przedłużenie decyzji refundacyjnych dla większości komparatorów (oprócz TER1) skutkujących m.in. obniżeniem cen oficjalnych tych leków, można się spodziewać, że nastąpiły wówczas również obniżki cen realnych. W konsekwencji w analizie uwzględniono jedynie koszty z przetargów rozstrzygniętych po 1 września 2020 roku.” W związku z tym, uwzględnione w AE wnioskodawcy ceny komparatorów zawierają funkcjonujące w Polsce instrumenty RSS dla tych leków.

W związku z powyższym wyniki AE wnioskodawcy [REDAKTOWANE] mogą być mało wiarygodne. W tym wariantcie oszacowań uwzględniono koszt [REDAKTOWANE] oraz koszty komparatorów (poza GA) z RSS (niższe), w związku z czym oszacowane wartości ICUR są zawyżone na niekorzyść OZA.

W AE wnioskodawca wskazał, iż w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z częścią komparatorów (tj. IFNB-1a IM, IFNB-1b-SC, GA, DMF, peg-IFNB-1a i TER1), w ramach AKL przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC. Należy również zwrócić uwagę na brak długookresowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania okrelizumabu we wnioskowanej populacji. W związku z tym, wyniki AE wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy uwzględniono wyniki dotyczące utrwalonej progresji niesprawności utrzymującej się 12 tygodni (CDP12), pomimo dostępnych danych dla OKR dotyczących CDP24. W AE wnioskodawcy przedstawiono wyjaśnienie zastosowania takiego podejścia, jednakże w ramach analizy wrażliwości nie testowano uwzględnienia wyników dla CDP24. Zarówno w odniesieniu do OKR, jak i komparatorów, w AE wnioskodawcy założono, że skuteczność terapii jest stała w czasie. Należy zauważyć, że założenie takiej samej względnej skuteczności przez okres powyżej 24 tygodni jest głównym założeniem, a poleganie na takich stosunkowo krótkoterminowych danych klinicznych w celu oceny opłacalności dalszego stosowania przez dłuższy czas jest istotnym ograniczeniem, które może wiązać się z przeszacowaniem skuteczności terapii. Na podobne ograniczenie wskazano także w analizie ekonomicznej CADTH 2017, uwzględnionej w AE wnioskodawcy.

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania:

- „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”.

Wnioskodawca wskazał, iż „wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione”.

W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie badań obserwacyjnych dla interwencji uwzględnionych w AE wnioskodawcy. Wnioskodawca wskazał, iż w zidentyfikowanych badaniach raportujących długoterminowe wyniki w zakresie progresji MS poziom szczegółowości raportowanych wyników nie pozwala na precyzyjne przeprowadzenie porównania z wynikami modelu wnioskodawcy. W związku z tym, odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 5 analiz ekonomicznych (NICE 2018, Zimmermann 2018, CADTH 2017, Yang 2017, Frasco 2017), które spełniały kryteria włączenia, a dane w nich przedstawione umożliwiały dokonanie porównania. W analizach NICE 2018, Zimmermann 2018 i CADTH 2017 przeprowadzono porównania OKR z IFNB-1a-SC, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, peg-IFNB-1a, GA, DMF i TERI, natomiast w analizach Yang 2017 i Frasco 2017: OKR vs IFNB-1a. Opis przyjętych założeń dokonanych w celu dostosowania modelu wnioskodawcy do przeprowadzenia porównań z odnalezionymi analizami znajduje się w rozdz. 6.2. AE wnioskodawcy.

Wskazano, iż struktura modelu oraz większość danych wejściowych w analizach CADTH 2017 oraz NICE 2018 jest taka sama jak w AE wnioskodawcy. Po dostosowaniu modelu wnioskodawcy, przeprowadzono porównanie z analizami CADTH 2017 i NICE 2018. Uzyskane wyniki dotyczące QALY i LY były zbliżone do wartości raportowanych w analizach CADTH 2017 i NICE 2018. Wnioskodawca wskazał, iż uzyskane różnice mogą wynikać m.in. z różnic w zakresie śmiertelności naturalnej między Polską z Kanadą i Wielką Brytanią.

Nie było możliwości pełnego dostosowania modelu wnioskodawcy do modelu zastosowanego w analizie Zimmermann 2018, gdyż jego istotnym założeniem, niemożliwym do uwzględnienia w modelu wnioskodawcy, była możliwość kontynuowania leczenia po progresji do SPMS. Wnioskodawca jednakże zwrócił uwagę, iż „założenie takie jest niezgodne z kryteriami programu lekowego B.29, a w przypadku części interwencji również z ChPL.” Zaobserwowano różnice w wynikach QALY uzyskanych w dostosowanym modelu wnioskodawcy i analizie Zimmermann 2018, według wnioskodawcy „prawdopodobną przyczyną różnic są inne założenia odnośnie naturalnego przebiegu choroby (brak szczegółowych danych w badaniu Zimmermann 2018), różnice w śmiertelności naturalnej oraz uwzględnienie możliwości kontynuacji leczenia w stanie SPMS w badaniu Zimmermann 2018”.

W wyniku przeprowadzonych porównań z analizami Yang 2017 i Frasco 2017 otrzymano znaczne różnice w QALY, co według wnioskodawcy może być spowodowane różnicami w zakresie wielu założeń, w tym: brakiem możliwości poprawy stopnia niesprawności u pacjentów z SPMS, brakiem możliwości przejścia do stanów związanych z SPMS, brakiem możliwości przerwania leczenia czy uwzględnieniem innych źródeł danych dla użyteczności.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

### 5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że terapia okrelizumabem w porównaniu z komparatorami (INF-1a-SC, IFNB-1a IM, IFNB-1b-SC, GA, DMF, peg-IFNB-1a i TERI) jest technologią droższą i skuteczniejszą.

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność okrelizumabu względem większości komparatorów (tj. IFNB-1a IM, IFNB-1b-SC, GA, DMF, peg-IFNB-1a i TERI), a w związku z tym, koniecznością przeprowadzenia porównań pośrednich. Ponadto, brak badań długookresowych dla OKR również wiąże się z ograniczeniem ich wiarygodności AE wnioskodawcy.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazują, iż największy wpływ na wyniki AE wnioskodawcy mają uwzględnione w modelu [REDACTED].

Wnioskowanie w większości odnalezionych analizach ekonomicznych jest [REDACTED] z wnioskowaniem z AE wnioskodawcy, tj.:

- terapia OKR była droższa, ale wiązała się z przyrostem QALY względem leczenia: DMF (Dolezel 2019, Gourzoulidis 2018, CADTH 2017), IFNB-1a-SC, GA, TERI i peg-IFNB-1a (CADTH 2017);
- terapia OKR wiązała się z przyrostem QALY względem: IFNB-1a-SC (NICE 2018, Zimmermann 2018, Frasco 2017), IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, GA, peg-IFNB-1a (NICE 2018, Zimmermann 2018), DMF, TERI (Zimmermann 2018).

Natomiast wyniki analizy ekonomicznej Yang 2017 wskazują, iż terapia OKR jest terapią dominującą względem IFNB-1a-SC.

Należy także zwrócić uwagę, iż aktualnie w Agencji trwają prace nad wnioskiem refundacyjnym dotyczącym innego leku, który ma być stosowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem AWB wnioskodawcy było „określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych okrelizumabu (Ocrevus) stosowanego jako leczenie I rzutu u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).”

Analiza została przeprowadzona z uwzględnieniem 2 letniego horyzontu czasowego obejmującego okres od listopada 2021 roku do października 2023 roku. Przedstawiono wyniki oszacowań przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wspólnej (pacjent + NFZ) oraz społecznej (w niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla perspektywy NFZ oraz wspólnej).

Obecnie OKR jest finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Jego refundacja odbywa się w ramach grupy limitowej 1201.0, *Okrelizumab*. W AWB wnioskodawcy przyjęto, że OKR dla populacji docelowej wniosku również będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1201.0, *Okrelizumab*. Jako uzasadnienie wskazano, iż nie spełnia on warunków utworzenia odrębnej grupy limitowej.

Wnioskowane jest finansowanie OKR w ramach PL B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” w ramach którego finansowane są aktualnie dostępne w Polsce terapie leczenia I linii RRMS. Lek byłby dostępny dla pacjentów bezpłatnie.

W ramach PL B.29 dla populacji docelowej aktualnie są refundowane: interferon beta (IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC), octan glatirameru (GA), fumaran dimetylu (DMF), peginterferon beta-1a (peg-IFNB-1a) oraz teryflunomid (TERI). Uwzględniono je jako komparatory dla OKR.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze:

- istniejący, zakładający brak finansowania OKR w populacji docelowej wniosku. Pacjenci są leczeni za pomocą leków aktualnie refundowanych w ramach PL B.29;
- nowy, zakładający finansowanie OKR w populacji docelowej wniosku. OKR przejmuje udziały innych leków, finansowanych w leczeniu populacji docelowej przedmiotowego wniosku.

W AWB wnioskodawcy przyjęto, „że populacja docelowa dla OKR jest w pełni zgodna z populacją pacjentów, którzy obecnie leczeni są w ramach programu B.29, a liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia w ramach tego programu nie zmieni się w sytuacji finansowania OKR (zmienią się natomiast udziały leków stosowanych w programie B.29).”

W celu określenia wydatków ponoszonych w ramach analizowanych scenariuszy, na podstawie: treści programów lekowych, informacji uzyskanych od ekspertów oraz danych z analizy klinicznej dotyczących efektywności leczenia OKR, określono strukturę zużycia poszczególnych preparatów. Następnie w oparciu o jednostkowe koszty leków i zdefiniowaną strukturę zużycia poszczególnych preparatów obliczono koszty związane z zastosowaniem analizowanych leków. „Wykorzystując jednostkowe koszty leków, monitorowania podania leków, leczenia stanów zdrowia i leczenia rzutów oraz rozkład populacji pomiędzy poszczególne opcje terapeutyczne określono pozostałe wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów.”

„Pacjenci wchodzący do programu lub zmieniający lek są kwalifikowani do leczenia równomiernie w ciągu roku, podobnie pacjenci przerywający leczenie przerywają je równomiernie w roku.” W analizowanych scenariuszach założono, że część pacjentów przerywających leczenie w programie B.29 kontynuuje leczenie w programie lekowym B.46.



W AWB wnioskodawcy uwzględniono przerywanie terapii lekami w ramach PL B.29. Oszacowanie odsetków dla leków innych niż OKR przeprowadzono na podstawie Statystyk NFZ natomiast przerywanie terapii OKR w programie B.29 określono na podstawie wyników z modelu ekonomicznego wnioskodawcy. W analizie wrażliwości testowano brak różnic w zakresie przerywania terapii między OKR i komparatorami.

W AWB wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego, ustalone na podstawie uwzględnienia alternatywnych danych dla prognozowanego na podstawie ankiet, rozpowszechnienia poszczególnych terapii u pacjentów zmieniających lek w programie B.29.

Dodatkowo przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością (przerywanie leczenia OKR w programie B.29, koszty stanów zdrowia w programie B.29 oraz koszty rzutów w programie B.29).

W AWB wnioskodawcy przedstawiono wyniki oszacowań z i bez RSS.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Liczebność populacji pacjentów, obejmującą wszystkich chorych u których technologia mogła by być stosowana, ustalono na podstawie zarejestrowanych wskazań preparatu Ocrevus, które obejmują: leczenie dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RRMS) oraz leczenie dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS). W oszacowaniach uwzględniono również dane z odnalezionych publikacji epidemiologicznych (Broła 2017a – epidemiologia MS w Polsce, Broła 2017b - epidemiologia RRMS i PPMS w Polsce) i dotyczących przebiegu choroby (Biernacki 2020), statystyki NFZ, opinie ekspertów klinicznych oraz dane GUS dotyczące liczebności populacji Polski.

Populacja docelowa wniosku refundacyjnego obejmuje dorosłych pacjentów z RRMS, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 (z wyjątkiem kryterium wieku). Liczebność populacji docelowej określono na podstawie historycznych danych NFZ dotyczących pacjentów leczonych w PL B.29 (struktura leków stosowanych w ramach B.29, liczba leczonych w B.29 dorosłych pacjentów z RRMS) oraz danych z analizy weryfikacyjnej dla kladrybiny.

Liczba nowych pacjentów włączanych do programu B.29 w skali roku wynosi 5,18%. Odsetek pacjentów zmieniających lek w obrębie programu B.29 w ciągu roku, oszacowany na podstawie danych NFZ, wynosił 2,9% w 2018 roku i 10,2% w 2019 roku. Przy szacowaniu populacji docelowej AWB wnioskodawcy uwzględniono wartość z 2019 r.

Aktualne rozpowszechnienie terapii w programie lekowym B.29 określono na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r. Na tej podstawie ustalono rozpowszechnienie aktualnie finansowanych terapii wśród pacjentów rozpoczynających leczenie oraz wśród pacjentów zmieniających terapię w ramach PL B.29.

„Prognozę rozpowszechnienia OKR w populacji docelowej oparto na danych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów zajmujących się terapią pacjentów z MS (...).

### Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- jednostkowe leków;
- monitorowania i podania leków (w tym premedykacji metyloprednizolonem i lekiem antyhistaminowym);
- leczenia stanów zdrowia;
- leczenia rzutów.



„W analizie uwzględniono realne koszty jednostkowe komparatorów oraz leków z programu B.46, wyznaczone na podstawie przetargów, danych DGL lub z obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2020 roku” – uwzględnione w AWB wnioskodawcy koszty wskazanych leków uwzględniają obowiązujące dla nich RSS. W związku z tym, należy zwrócić uwagę, iż zarówno w wariancie z jak i bez RSS, uwzględniono takie same dane kosztowe dotyczące ceny leków (komparatorów oraz leków stosowanych w ramach PL B.46 – z RSS). Szczegółowe oszacowania kosztów terapii poszczególnymi lekami oraz pozostałe kategorie uwzględnionych kosztów przeprowadzono zgodnie z metodologią zastosowaną w AE wnioskodawcy:

- „koszty stanów zdrowia w analizie podstawowej oszacowano na podstawie badania Selmaj 2017, natomiast w analizie wrażliwości na podstawie publikacji Szmurło 2014;
- koszty leczenia rzutów analizie podstawowej oszacowano na podstawie badania Selmaj 2017, natomiast w analizie wrażliwości na podstawie statystyk NFZ;

nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych; w ramach analizy ekonomicznej testowano konserwatywny wariant z uwzględnieniem kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych dla OKR; wpływ kosztów leczenia działań niepożądanych na całkowite wyniki jest minimalny, dlatego w analizie wpływu na budżet element ten został pominięty.”

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	18 166	19 574
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (minimalne – maksymalne)	943 (392 – 1 613)	2 195 (1 027 – 3 854)

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
<b>Scenariusz nowy</b>				
<b>Koszty inkrementalne</b>				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 54. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Prognozując liczebność populacji wnioskodawca wykorzystywał różne źródła danych historycznych (dane NFZ dane epidemiologiczne) oraz opinie ekspertów. Porównanie danych wnioskodawcy z otrzymanymi przez Agencję danymi od ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, wskazuje na poprawność oszacowań wnioskodawcy – wskazane liczebności są podobne (patrz rozdz. 6.3.1. AWA).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca powołał się na opinie ekspertów klinicznych oraz wskazał zapisy ustawy refundacyjnej, według której pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Na dzień złożenia wniosku założenia zostały przyjęte poprawnie, natomiast określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez ozanimod nie jest możliwe. Na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję można wnioskować, że w przypadku objęcia refundacją OKR będzie stosowany u od 10 do 15% pacjentów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AWB wnioskodawcy uwzględniono te same komparatory co w pozostałych analizach (AKL i AE): IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, GA, DMF, peg-IFNB-1a, TER1.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych zawartych w analizie wnioskodawcy oraz otrzymanych opinii ekspertów nie można jednoznacznie stwierdzić jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku. Tym bardziej, że aktualnie w Agencji trwają prace nad wnioskiem refundacyjnym dotyczącym innego leku, który ma być stosowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana we wniosku roczna wiekość dostaw, w przypadku objęcia refundacją okrelizumabu pokrywa zapotrzebowanie wskazane w wariancie podstawowym (a także minimalnym oraz maksymalnym) analizy wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie dostępny dla pacjenta bezpłatnie, w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej: 1201.0, Okrelizumab
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych i wrażliwości.

**Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 6 AWB wnioskodawcy):**

- „W analizie wpływu na budżet uwzględniono dane kliniczne i kosztowe wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej i klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.”
- „Oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet zostały przeprowadzone w obecnej sytuacji rynkowej (listopad 2020 roku). Każda zmiana otoczenia mogąca wpłynąć na rynek leków na MS – w szczególności obejmowanie refundacją kolejnych leków, czy też rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla leków już finansowanych ze środków publicznych – może wpłynąć na przeprowadzone prognozy.”
- „Analizę w wariantcie podstawowym przeprowadzono przy założeniu, że ceny realne preparatów stosowanych w programach lekowych pozostaną na poziomie aktualnym w listopadzie 2020 roku. W rzeczywistości realne ceny leków mogą się zmieniać w czasie. Niemniej jednak będą się one najprawdopodobniej utrzymywać na stałym poziomie ze względu na niedawne przedłużenia decyzji refundacyjnych dla większości uwzględnionych leków. Analiza została oparta o najbardziej aktualne dostępne w domenie publicznej dane, wartość RSS oszacowano na podstawie aktualnych przetargów. Od września 2020 roku nastąpiła najprawdopodobniej obniżka kosztów komparatorów w związku z wspomnianym przedłużeniem ich decyzji refundacyjnych. Koszty określono na podstawie aktualnych przetargów rozstrzygniętych po 1. września 2020 roku (oprócz GA). Koszty te wydają się spójne w odnalezionych przetargach, niemniej jednak ze względu na krótki okres od potencjalnej zmiany cen liczba odnalezionych przetargów jest niewielka.
- „Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. W ramach analizy ekonomicznej testowano konserwatywny wariant z uwzględnieniem tych kosztów dla OKR. Wpływ kosztów leczenia działań niepożądanych na całkowite wyniki jest minimalny, dlatego w analizie wpływu na budżet element ten został pominięty.”
- „Nie uwzględniono kosztów stanów zdrowia i rzutów pacjentów leczonych w programie B.46 jako, że nie były one modelowane w analizie ekonomicznej. Koszty te mają znikomy wpływ na wyniki inkrementalne analizy, gdyż jedyną różnicę między scenariuszem istniejącym i nowym wpływającą na wysokość wydatków w ramach tych kategorii kosztowych stanowi nieznaczna redukcja liczby pacjentów wchodzących do programu B.46 w 2. roku analizy związana z wyższą skutecznością OKR w stosunku do pozostałych leków w programie B.29. Przyjęte podejście ma charakter konserwatywny.”
- „Prognozę liczby pacjentów włączanych do programów B.29 i B.46 w kolejnych latach przeprowadzono na podstawie historycznych danych, nie uwzględniono przy tym potencjalnego wpływu ograniczeń związanych z pandemią COVID-19 na dynamikę włączania pacjentów do leczenia.”
- W analizie pominięto koszty związane ze stanami zdrowia lub leczeniem rzutów u pacjentów, którzy przerywają leczenie w programach lekowych. Grupa ta jest obecnie leczona wyłącznie przy zastosowaniu terapii podtrzymujących, a więc nie generuje kosztów w ramach programu lekowego, wciąż jednak wymaga terapii objawowych. Pominięcie kosztów związanych z terapią tej grupy ma marginalne znaczenie dla analizy, ponieważ w sytuacji, gdy tempo przerywania terapii w programach jest niemal takie samo dla wszystkich rozważanych interwencji, element ten ma charakter kosztów nieróżniących.

**6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy**

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

Niepewne jest oszacowanie liczby pacjentów z populacji docelowej, które wykonano na podstawie kompilacji danych z różnych źródeł (dane NFZ, dane ankietowe ekspertów-klinicystów, prognozy zużycia leków). Łączenie różnych źródeł danych, które cechują się ograniczeniami może mieć wpływ na wiarygodność przedstawionych oszacowań.

Należy także zwrócić uwagę, iż aktualnie w Agencji trwają prace nad wnioskiem refundacyjnym dotyczącym innego leku, który ma być stosowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego. Ewentualne objęcie refundacją innego leku, nad którym toczy się postępowanie, może spowodować zupełnie inny podział rynku pomiędzy dostępne technologie niż przedstawił to wnioskodawca.

Ponadto, w AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki niniejszej analizy (patrz także rozdz. 6.3. niniejszej AWA).

W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika (NFZ) i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością w podstawowej wersji AWB.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy. Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie – refundacja OKR zawsze wiąże się z

Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	Wynik inkrementalny [mln zł]			
	z RSS		bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa				
wariant minimalny (rozpowszechnienie OKR w programie B.29)				
wariant maksymalny (rozpowszechnienie OKR w programie B.29)				
przerywanie leczenia OKR w programie B.29 (RR=1)				
koszty stanów zdrowia w programie B.29 (na podstawie Szmurło 2014)				
koszty rzutów w programie B.29 (na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ)				

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na . Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, iż

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych okrelizumabu (Ocrevus) stosowanego jako leczenie I rzutu u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS)”.

Proponowanym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem terapii okrelizumabem jest obniżenie cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym, dla których zostaną wydane kolejne decyzje administracyjne.

Szczegółowy opis rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę, przedstawiono w rozdziale 3. oraz 4. analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program stanowi rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. W związku z tym zapisy ocenianego programu są w większości zgodne z tym aktualnie obowiązującym.

Ekspertka ankietowana przez Agencję, prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek (Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie neurologii) w swojej opinii zaznaczyła, że kryterium nieskuteczności leczenia lekami I linii powinno zostać zmienione. Szczegóły przedstawionej opinii znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 56. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami zaproponowanymi przez ekspertkę**

Zapisy programu	Opinia ekspertki – prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek
Zakres świadczenia gwarantowanego – Świadczeniobiorcy, pkt. 5. Kryteria kontynuacji leczenia w programie:	„Kryterium nieskuteczności leczenia lekami I linii powinno być zmienione na:”
„Terapia może być przedłużona o kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 3 i kryteriów nieskuteczności wskazanych w pkt. 4. Leczenie powinno stosowane tak długo jak osiągnana jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia”	a) „co najmniej 1 rzut w poprzednim roku podczas leczenia b) w badaniu MRI: a. co najmniej 1 zmiana T1 Gd (+), lub b. 2 lub więcej nowe zmiany w sekwencji T2”



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania okrelizumabu (produkt leczniczy Ocrevus) we wskazaniu: rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.05.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *ocrelizumab*, *Ocrevus*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne, cztery rekomendacje pozytywne warunkowe i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazanie w badaniach wyższości technologii (*superiority*) nad interferonem beta-1a oraz wykazaniem *non-inferiority* w stosunku do FNG. Warunkowe rekomendacje uzależniają refundację OKR od spełnienia określonych warunków, m.in. obniżenia kosztów OKR. W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 57. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2018</b> (Wielka Brytania)	Dorośli pacjenci z RRMS, u których aktywność choroby została potwierdzona przez objawy kliniczne lub badania obrazowe	Okrelizumab jest <b>rekomendowany</b> jako opcja leczenia RRMS <b>pod warunkiem</b> , że: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie ma możliwości zastosowania alemtuzumabu (przeciwwskazania lub brak możliwości zastosowania z innych względów),</li> <li>• okrelizumab będzie dostarczany zgodnie z określonymi warunkami refundacji.</li> </ul> Wykazano wyższą skuteczność OKR w porównaniu do interferonu beta-1a (wskazuje się na brak porównań bezpośrednich z innymi terapiami). Porównania pośrednie sugerują, że OKR redukuje liczbę nawrotów choroby w porównaniu do interferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, fingolimodu i teryflunomidu i jest tak samo efektywny jak alemtuzumab i natalizumab. Nie jest pewne czy OKR spowalnia progresję choroby u chorych z wysoką aktywnością choroby i szybko postępującą ciężką postacią choroby. W związku z tym, że OKR jest droższy od alemtuzumabu, decyzja o objęciu OKR refundacją jest warunkowana.
<b>PTAC 2018</b> (Nowa Zelandia)	Dorośli pacjenci z RRMS	<b>Rekomenduje</b> się objęcie refundacją produktu leczniczego okrelizumab u pacjentów z RRMS <b>pod warunkiem</b> osiągnięcia podobnych parametrów kosztowych, jakimi charakteryzują się aktualnie refundowane terapie.
<b>SMC 2018</b> (Szkocja)	Dorośli z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego (RMS) z aktywną chorobą potwierdzoną objawami klinicznymi oraz badaniami obrazowymi	Okrelizumab rekomendowany jest do <b>warunkowego</b> stosowania w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego u pacjentów z aktywną chorobą. Rekomendacja ta jest ograniczona do pacjentów, którzy nie mogą przyjmować alemtuzumabu, również stosowanego w leczeniu MS.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>GBA 2018 (Niemcy)</b>	Dorośli z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego (RMS) z aktywną chorobą potwierdzoną objawami klinicznymi oraz badaniami obrazowymi	<b>GBA objął refundacją</b> produkt Ocrevus do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozlanego z aktywną chorobą. Decyzję podjęto na podstawie opracowania IQWiG, w której wskazano, iż u w grupie dorosłych pacjentów z wysoce aktywną postacią rzutową MS, u których leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby nie powiodło się nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania okrelizumabu. Natomiast, w grupach pacjentów z rzutową postacią MS, którzy nie byli uprzednio leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby lub pacjentów, u których choroba nie jest wysoce aktywna (i byli leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby) w wieku poniżej 40 r.ż. wykazano znaczną dodatkową korzyść związaną ze stosowaniem OKR, a w wieku $\geq 40$ r.ż. – niewielką dodatkową korzyść.
<b>CADTH 2018 (Kanada)</b>	Dorośli pacjenci z RRMS – z aktywną chorobą potwierdzoną objawami klinicznymi oraz badaniami obrazowymi	<b>CADTH rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu Ocrevus <b>pod warunkiem</b> prowadzenia terapii przez specjalistów z doświadczeniem w diagnozie i leczeniu stwardnienia rozlanego oraz pod warunkiem obniżenia ceny leku o przynajmniej 50%. Za pozytywną rekomendacją przemawiają wyniki dwóch badań (OPERA-I i OPERA-II), które wskazały, na wyższą skuteczność OKR w porównaniu do interferonu beta-1a. Analiza przedstawionych kosztów wskazała, że OKR nie jest efektywny kosztowo.
<b>NCPE 2017 (Irlandia)</b>	Dorośli pacjenci z RRMS, u których aktywność choroby została potwierdzona przez objawy kliniczne lub badania obrazowe	<b>NCPE nie rekomenduje</b> objęcia produktu leczniczego Ocrevus refundacją, chyba że zostanie przedstawiona korzystniejsza efektywność kosztowa tego leku względem dostępnych aktualnie metod leczenia.
<b>PBAC 2017 (Australia)</b>	Dorośli pacjenci z RRMS, którzy doświadczili co najmniej 2 udokumentowanych ataków dysfunkcji neurologicznej uznanych za związane z MS w ciągu ostatnich 2 lat. R	<b>Rekomenduje</b> się objęcie refundacją okrelizumabu w leczeniu RRMS. Pozytywną opinię oparto o analizę minimalizacji kosztów (porównanie z fingolimodem). Zaznaczono, że okrelizumab powinien być dostępny wyłącznie w ramach leczenia szpitalnego. Dowody naukowe wykazały, że OKR jest skuteczniejszy w porównaniu do interferonu beta-1a. PBAC zaakceptował również interpretację wyników, w której OKR jest prawdopodobnie nie gorszy niż FNG i w związku z tym zalecono objęcie refundacją na podstawie analizy minimalizacji kosztów z FNG. Podkreślono jednak, że nie wskazano odpowiednich dowodów, aby stwierdzić <i>non-inferiority</i> w przypadku porównania OKR z NAT lub ALEM.

Kolor zielony – rekomendacja pozytywna, kolor żółty – rekomendacja pozytywna warunkowa, kolor czerwony – rekomendacja negatywna.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 58. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Belgia	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Bułgaria	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Chorwacja	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Cypr	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie zawarto
Czechy	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Dania	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Estonia	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Finlandia	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Francja	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Grecja	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Hiszpania	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Holandia	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Irlandia	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Islandia	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie zawarto
Liechtenstein	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Litwa	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Luksemburg	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Łotwa	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie zawarto
Malta	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie zawarto
Niemcy	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Norwegia	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie zawarto

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Portugalia	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Rumunia	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Słowacja	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Słowenia	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Szwajcaria	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Szwecja	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Węgry	0%	Produkt nie jest refundowany	Nie zawarto
Wielka Brytania	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto
Włochy	100%	Produkt jest refundowany w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	Nie zawarto

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ocrevus jest finansowany ze środków publicznych w 25 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W żadnym z wymienionych krajów nie stosuje się instrumentów 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 02.04.2021 r., znak PLR.4500.1732.2020.12.PBO (data wpływu do AOTMiT 02.04.2021 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN 05902768001174,

w ramach proponowanego projektu programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35).

### Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis, MS, łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wieloogniskowym i rozsianym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów. Charakterystyczną patologiczną cechą MS są okołozylne zmiany zapalne, prowadzące do tworzenia się blaszek demielinizacyjnych (odczyn zapalny wokół ogniska rozpadu mieliny). W wyniku zapaleń dochodzi do uszkodzenia oligodendrocytów oraz demielinizacji. We wczesnych stadiach aksony są nienaruszone, zmienia się to wraz z postępowaniem choroby, podczas którego następują nieodwracalne ich uszkodzenia.

Wyróżnia się 4 postacie stwardnienia rozsianego. Populację docelową stanowią pacjenci z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS), charakteryzującym się następującymi po sobie rzutami i remisjami oraz stabilnym stanem neurologicznym w okresie remisji. Rzuty mogą występować średnio 0,4-1,2/rok, w początkowej fazie choroby mogą ustępować całkowicie, wraz z jej postępowaniem nasilają się. W RRMS dominuje tzw. „zmiana patologiczna klasyczna czynna” (ang. classical active lesion) z głębokim zapaleniem limfocytarnym. Jest to najczęściej występująca postać (85% przypadków).

Liczba osób dotkniętych MS w Polsce wynosi około 45 tysięcy, co stanowi 110-115 zachorowań na 100 000 mieszkańców. Co roku odnotowuje się ok. 2 000 nowych zachorowań. Najczęściej chorują osoby w wieku 20-40 lat. Pacjenci z RRMS stanowią w przybliżeniu 85% wszystkich chorych na MS, zachorowalność w Polsce na RRMS wynosi więc około 38 250 przypadków.

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby, rokowanie jest trudne do określenia. Najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, z długimi okresami remisji.

MS skraca długość życia średnio o 6-7 lat. Śmierć może nastąpić w wyniku powikłań chorobowych związanych z objawami neurologicznymi i unieruchomieniem.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca na podstawie wytycznych klinicznych, statusu finansowania oraz aktualnej praktyki klinicznej jako komparatory dla ocenianej interwencji wybrał leki stosowane w RRMS refundowane w programie lekowym B.29, tj. IFNB-1a w dawce 30µg/0,5ml podawany domięśniowo, IFNB-1a w dawce 44 µg podawany domięśniowo, IFNB-1b w dawce 250µg podawany podskórnym, pegylowany IFNB-1a w dawce 125 µg podawany podskórnym lub domięśniowo, octan glatirameru w dawce 20 mg lub 40 mg podawany podskórnym, fumaran dimetylu w dawce 240 mg podawany doustnie oraz teryflunomid w dawce 14 mg/d podawany doustnie.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa OKR w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania bezpośredniego dla jednego z komparatorów OKR vs. IFNB-1a-SC. Ponadto przedstawiono wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC dla porównania wnioskowanej technologii ze wszystkimi komparatorami, tj. DMF, IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, PEG-IFNB-1a, GA i TERI. Dodatkowo przedstawiono również wyniki fazy przedłużonej z badań OPERA I i OPERA II, a także włączono do analizy wnioskodawcy 9 opracowań wtórnych oraz trzy badania jednoramienne.

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z większością refundowanych komparatorów. Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie terapii produktem leczniczym Ocrevus na podstawie wyników porównania pośredniego obarczone jest dużą niepewnością.

W ramach przeprowadzonego porównania bezpośredniego OKR vs. IFNB-1a-SC wykazano skuteczność OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC odnośnie do redukcji nasilenia objawów choroby oraz poprawy stopnia sprawności pacjentów. Z kolei wyniki fazy przedłużonej (po 6,5 roku od rozpoczęcia badań OPERA I i II) wykazały, iż częstość rzutów choroby była niższa niż ta, którą obserwowano w ramieniu OKR podczas fazy zaślepionej. Długoterminowe stosowanie OKR lub zmiana leczenia z IFNB 1a-SC na OKR przyczyniało się również do postępującej redukcji ARR oraz zwiększenia odsetka pacjentów z brakiem aktywności choroby (65% i 55% pacjentów z NEDA stosujących OKR przez odpowiednio 5 i 3 lata), a także redukcji częstości występowania zmian w obrazie MRI.

W ramach przeprowadzonego metodą MTC porównania pośredniego wykazano przewagę OKR nad PEG-IFNB-1a w zakresie redukcji częstości rzutów, natomiast nie stwierdzono różnic w zakresie CDP-12. Ponadto wyniki metaanalizy sieciowej wskazały na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia CDP-24 dla OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC, natomiast nie uzyskano istotności statystycznej względem pozostałych komparatorów. W odniesieniu do ARR i odsetka pacjentów wolnych od rzutu/nawrotu stwierdzono znamienne statystycznie przewagę OKR nad wszystkimi ocenianymi komparatorami.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Wyniki badań OPERA I i II potwierdziły, że OKR cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej raportowano zdarzenia typowe dla leków o działaniu immunomodulującym, zwłaszcza infekcje, a także reakcje związane z wlewem, aczkolwiek są to zdarzenia dobrze poznane i ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego Ocrevus.

Stosowanie OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC wiązało się z istotnie statystycznie niższym prawdopodobieństwem występowania AEs prowadzących do przerwania terapii.

Z kolei na podstawie wyników metaanalizy sieciowej stałym wykazano znamienne statystycznie przewagę OKR w zakresie zaprzestania terapii z jakiegokolwiek przyczyny oraz zaprzestania terapii z powodu AE w porównaniu z IFNB-1a-SC i PEG-IFNB-1a, a także brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR a DMF, IFNB-1a-SC, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, peg-IFNB-1a, GA i TERI w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE).

Ponadto wyniki włączonego opracowania wtórnego (Lucchetta 2019) wskazują, że stosowanie OKR u pacjentów z RRMS przyczyniło się do numerycznej redukcji AE w porównaniu z GA, IFNB 1a i PEG IFNB 1a. W innym opracowaniu wtórnym (Ng 2019) uwzględniającym trzy badania randomizowane dla populacji RRMS wykazano brak istotnych statystycznie różnic między OKR z IFNB-1a odnośnie do ryzyka wystąpienia AEs ogółem.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem przeprowadzonej analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii okrelizumabem (OKR) stosowanym jako leczenie I rzutu u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W ramach AE wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, wspólnej (NFZ + pacjent) oraz dodatkowo z perspektywy społecznej. Przeprowadzono porównanie OKR z interferonem beta 1a podawany domięśniowo 30 mcg QW (IFNB-1a-IM), interferonem beta 1a podawany podskórnie 44 mcg TIW (IFNB-1a-SC), interferonem beta 1b podawany podskórnie 250 mcg EOD (IFNB-1b-SC), octanem glatirameru 20 mg QD lub 40mg TIW (GA), fumaranem dimetylu 240 mg BID (DMF), pegylovanym interferonem beta 1a 125 mg Q2W (peg-IFNB-1a) oraz teryflunomidem 14 mg QD (TERI).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie okrelizumabu w miejsce komparatorów (tj. IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, GA, DMF, peg-IFNB-1a lub TERI) jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania:

- OKR vs IFNB-1a-IM z perspektywy NFZ wyniósł: [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł [redacted];
- OKR vs IFNB-1a-SC z perspektywy NFZ wyniósł: [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł [redacted];



- OKR vs IFNB-1b-SC z perspektywy NFZ wyniósł: [REDACTED], natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł [REDACTED];
- OKR vs GA z perspektywy NFZ wyniósł: [REDACTED], natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł [REDACTED];
- OKR vs DMF z perspektywy NFZ wyniósł: [REDACTED], natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł [REDACTED];
- OKR vs z peg-IFNB-1a perspektywy NFZ wyniósł: [REDACTED], natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł [REDACTED];
- OKR vs TERI z perspektywy NFZ: wyniósł: [REDACTED], natomiast z perspektywy wspólnej wyniósł [REDACTED].

Dla [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Ponadto, dla porównań [REDACTED], oszacowane wartości ICUR [REDACTED] progu opłacalności, a dla porównania [REDACTED]. Natomiast dla pozostałych porównań oszacowane wartości ICUR znajdują się [REDACTED] 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 (tj. Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), [REDACTED], jest równy wysokości progowej<sup>7</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- względem porównania z IFNB-1a-IM: z perspektywy NFZ: [REDACTED] PLN, z perspektywy wspólnej: [REDACTED] PLN;
- względem porównania z IFNB-1a-SC: z perspektywy NFZ: [REDACTED] PLN, z perspektywy wspólnej: [REDACTED] PLN;
- względem porównania z IFNB-1b-SC: z perspektywy NFZ: [REDACTED] PLN, z perspektywy wspólnej: [REDACTED] PLN;
- względem porównania z GA: z perspektywy NFZ: [REDACTED] PLN, z perspektywy wspólnej: [REDACTED] PLN;
- względem porównania z DMF: z perspektywy NFZ: [REDACTED] PLN, z perspektywy wspólnej: [REDACTED] PLN;
- względem porównania z peg-IFNB-1a: z perspektywy NFZ: [REDACTED] PLN, z perspektywy wspólnej: [REDACTED] PLN;
- względem porównania z TERI: z perspektywy NFZ: [REDACTED] PLN, z perspektywy wspólnej: [REDACTED] PLN.

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono randomizowane badania: Opera I i Opera II (porównanie: OKR vs INF-1a-SC), w których wykazano przewagę OKR nad komparatorem. W związku z tym, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach PL B.29. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

<sup>7</sup> 155 514 PLN/QALY

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDACTED]

Przeprowadzono także analizę wrażliwości. W każdym z analizowanych scenariuszy refundacja OKR wiąże się z [REDACTED].

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

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Ekspertka ankietowana przez Agencję, prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek (Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie neurologii) w swojej opinii zaznaczyła, że kryterium nieskuteczności leczenia lekami I linii powinno zostać zmienione. Szczegółowe zapisy przedstawiono w rozdz. 8 AWA.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne, cztery rekomendacje pozytywne warunkowe i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazanie w badaniach wyższości technologii (*superiority*) nad interferonem beta-1a oraz wykazaniem *non-inferiority* w stosunku do FNG. Warunkowe rekomendacje uzależniają refundację OKR od spełnienia określonych warunków, m.in. obniżenia kosztów OKR. W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Wnioskodawca w dniu 26.05.2021 przekazał uzupełnione analizy HTA, z uwzględnieniem niezgodności, stwierdzonych przez analityków Agencji na etapie weryfikacji analiz.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Nie stwierdzono niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>ADVANCE</b>	Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A, ADVANCE Study Investigators. (2014) Pegylated interferon $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. <i>Lancet Neurol</i> 13(7):657–665.
<b>Arnold 2018a</b>	Arnold D, Kappos L, Hauser SL, Montalban X, Traboulsee A, Wolinsky JS, Levesque V, Villoslada P, Belachew S, Model F. (2018) Brain MRI activity and atrophy measures in patients receiving continuous ocrelizumab or switching from interferon beta-1a to ocrelizumab therapy in the open-label extension period of the phase III trials of ocrelizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. Abstract S6.002. <i>Neurology</i> 90(15 Supplement):
<b>Arnold 2018b</b>	Arnold D, Kappos L, Hauser SL. Long-term reduction in brain MRI disease activity and atrophy after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. 34 th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 2018; Berlin, Germany <a href="https://onlinelibrary.eurimms-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228432/douglas.l.arnold.longterm.reduction.in.brain.mri.disease.activity.and.atrophy.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3D0crelizumab">https://onlinelibrary.eurimms-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228432/douglas.l.arnold.longterm.reduction.in.brain.mri.disease.activity.and.atrophy.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3D0crelizumab</a>
<b>Balcer 2018</b>	Balcer L, Hauser SL, Kappos L, Leocani L, Saidha S, Julian L, Pei J, Comi G. (2018) Effect of ocrelizumab on visual outcomes in patients with baseline visual impairment in the opera studies in relapsing multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis journal</i> . 24:16–17.
<b>Barkhof 2019</b>	Barkhof F, Kappos L, Wolinsky JS, Li DKB, Bar-Or A, Hartung H-P, Belachew S, Han J, Julian L, Sauter A, Napieralski J, Koendgen H, Hauser SL. (2019) Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. <i>Neurology</i> 93(19):e1778–e1786.
<b>Bermel 2019</b>	Bermel R, Waubant E, Pardo G, Bass A, Repovic P, Newsome S, Lindsey JW, Ma X, Pradhan A, Mush B, Zabeti A. (2019) Evaluation of shorter infusion times for Ocrelizumab treatment in an extension substudy of the phase IIIb CHORDS trial. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> 29:779–780.
<b>BEYOND</b>	O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung H-P, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, i in. (2009) 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. <i>Lancet Neurol</i> 8(10):889–897.
<b>Boiko 2018</b>	Boiko AN, Lashch NYu, Sharanova SN, Zakharova MN, Trifonova OV, Simaniv TO, Lysogorskaya EV, Gur'yanova OE, Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoi VYu, Belova YuA, Khabirov FA, Babicheva NN, Khaibullin TI, i in. (2018) A Comparative Placebo-Controlled Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Glatiramer Acetate 20 mg in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: First-Year Study Results. <i>Neurosci Behav Physiol</i> 48(3):351–357.
<b>Bornstein 1987</b>	Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, Keilson M, Merriam A, Wassertheil-Smoller S, Spada V. (1987) A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med</i> 317(7):408–414.
<b>BRAVO</b>	Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, Sasson N, Gilgun-Sherki Y, Arnold DL, BRAVO Study Group. (2014) A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. <i>J Neurol</i> 261(4):773–783.
<b>Calabrese 2012</b>	Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. (2012) Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> 18(4):418–424
<b>Caroll 2019</b>	Caroll W, Brochet B, Patti F, Buffels, R. (2019) Baseline characteristics of the ensemble study population: A phase IIIB open-label, single-arm study to evaluate the effectiveness and safety of ocrelizumab in patients with early-stage relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> 25:475
<b>Cohan 2018</b>	Cohan SL, Benedict R, Seze J de, Hauser SL, Kappos L, Wolinsky JS, Julian L, Villoslada P, Han J, Pradhan A. (2018) Time to Cognitive Worsening in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in Ocrelizumab Phase III Trials (S44.005). <i>Neurology</i> Apr 90:(15 supplement):S44.005.
<b>CombiRx</b>	Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, Salter AR, Gustafson T, Wolinsky JS, CombiRx Investigators. (2013) Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. <i>Ann Neurol</i> 73(3):327–340.
<b>CONFIRM</b>	Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT. (2012) Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. <i>New England Journal of Medicine</i> 367(12):1087–1097.
<b>Copolymer 1 MS trial</b>	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. (1995) Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. <i>Neurology</i> 45(7):1268–1276.
<b>DEFINE</b>	Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT, DEFINE Study Investigators. (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med</i> 367(12):1098–1107.

- Deleu 2016** Deleu D, Mesraoua B, El Khider H, Can bano B, Melikyan G, Al Hail H, Mhjob N, Bhagat A, Ibrahim F, Hanssens Y. (2017) Optimization and stratification of multiple sclerosis treatment in fast developing economic countries: a perspective from Qatar. *Curr Med Res Opin* 33(3):439–458.
- Etemadifar 2006** Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. (2006) Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 113(5):283–287.
- EVIDENCE** Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinshenker B, EVIDENCE Study Group. Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy, University of British Columbia MS/MRI Research Group. (2002) Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 59(10):1496–1506.
- GALA** Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, GALA Study Group. (2013) Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 73(6):705–713.
- Giovannoni 2019a** Giovannoni G, Kappos L, Hauser SL, Montalban X, Koendgen H, Prajapati H, Manfrini M, Mehta L, Wolinsky JS. (2019) Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 6 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal*. (25):537–538.
- Giovannoni 2019b** Giovannoni G, Kappos L, Hauser SL, Montalban X, Koendgen H, Prajapati H, Manfrini M, Mehta L, Wolinsky JS. (2019) Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 6 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 405(Supplement):308–309.
- Giovannoni 2019c** Giovannoni G, Kappos L, Hauser SL. (2019) Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 6 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. Poster 1015. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Dostęp: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/278217/gavin.giovannoni.longterm.reduction.of.relapse.rate.and.confirmed.disability.html?f=menu%3D14%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Aspeaker%3D551831>
- Giovannoni 2019d** Giovannoni G, Kappos L, Seze J de, Hauser SL, Overell J, Koendgen H. (2020) Poster presentation P0216. Long-term reduction of relapse rate and 48-week confirmed disability progression after 6.5 years of ocrelizumab treatment in patients with RMS. Presented at MSVirtual, the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting 2020. Dostęp: [https://library.msvirtual2020.org/virtual-library-search?product\\_id=7](https://library.msvirtual2020.org/virtual-library-search?product_id=7).
- Giovannoni 2020a** Giovannoni G, Lang S, Wolff R, Duffy S, Hyde R, Kinter E, Wakeford C, Sormani MP, Kleijnen J. (2020) A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. *Neurol Ther* 9(2):359–374
- Giovannoni 2020b** Giovannoni G, Kappos L, Seze J de, Hauser S, Overell J, Koendgen H, Prajapati K, Manfrini M, Wang Q, Wolinsky J. (2020) Long-term Reduction of Confirmed Disability Progression and Time to Walking Aid After 6 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Abstract 1847. *Neurology* 94(15 Supplement):
- Giovannoni 2020c** Giovannoni G, Kappos L, Seze J de, Hauser SL, Overell J, Prajapati K, Wolinsky JS. (2020) P0216. Longterm reduction of relapse rate and 48-week confirmed disability progression after 6.5 Years of ocrelizumab treatment in patients with rms. *Multiple Sclerosis Journal* 26(suppl 3):222–222.
- Giovannoni 2020d** Giovannoni G, Kappos L, Seze J de, Hauser SL, Overell J. (2020) Long Term Reduction of Confirmed Disability Progression and Time to Walking Aid After 6 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. Presentation number #010. 72nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN). Dostęp: <https://medically.roche.com/en/search/pdfviewer.a271e077-4967-492a-9672-03c08a0f0ac2.html?cid=slpsxx2004nexasan2020>.
- Gouider 2020** Gouider R, Giovannoni G, Kappos L, Hauser SL, Montalban X, Koendgen H, Prajapati K, Manfrini M, Wolinsky JS. (2020) Long-Term Reduction of Relapse Rate and Confirmed Disability Progression After 6 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. Abstract 101593. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 37:
- Green 2019a** Green AJ, Cruz-Herranz A, Wang Q, Ziemssen T, Wolf S, Mehta L. (2019) Effect of ocrelizumab versus interferon  $\beta$ -1a on retinal thinning and association with brain volume loss in the OPERA I and OPERA II Phase III trials in relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal*. 25:29–30.
- Green 2019b** Green AJ. (2019) ECTRIMS Online Library. Effect of ocrelizumab versus interferon  $\beta$ -1a on retinal thinning and association with brain volume loss in the OPERA I and OPERA II Phase III trials in relapsing multiple sclerosis. Dostęp: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279415/ari.green.effect.of.ocrelizumab.versus.interferon.-1a.on.retinal.thinning.and.html>.
- Hartung 2020a** Hartung, H, Berger, T, Bermel, R, Brochet, B, Holmøy, T, Karabudak R. Poster presentation P0220. Ocrelizumab Phase IIIb Efficacy: 1-Year NEDA rates (With MRI Re-Baselining) From the ENSEMBLE Study in Early-Stage Relapsing-Remitting MS Patients. Presented at MSVirtual2020, the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. September 11–13, 2020. Dostęp: [https://library.msvirtual2020.org/virtual-librarysearch?product\\_id=7](https://library.msvirtual2020.org/virtual-librarysearch?product_id=7).
- Hartung 2020b** Hartung H-P, Berger T, Bermel R, Brochet B, R. Holmoy, Karabudak R, Killestein J, Nos C, Patti F, Perrin Ross A, Vollmer T, Wuerfel J, Buffels, R, Kuenzel T, Freedman M. (2020) P0220. Ocrelizumab phase ii b efficacy: 1-year neda rates (with mri re-baselining) from the ensemble study in early-stage relapsing-remitting ms patients. *Multiple Sclerosis Journal* 26(suppl3):225.
- Hauser 2017** Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, i in. (2017) Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 376(3):221–234.



- Hauser 2018** Hauser SL, Brochet B, Montalban X, Naismith RT, Wolinsky JS, Garas M, Hubeaux S, Manfrini M, Mehta L, Model F. (2018) P590 Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. Presented at 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 10-12 October 2018; Berlin, Germany.
- Hauser 2019a** Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Bar-Or A, Giovannoni G, Model F, Hubeaux S, Mehta L, Wolinsky JS. (2019) Long-Term Reduction in 48-Week Confirmed Disability Progression After 5 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. Abstract P3.2-054. *Neurology* 92(15 Supplement):
- Hauser 2019b** Hauser SL, Hartung HP, Montalban X, Naismith RT, Wolinsky JS, Manfrini M, Garas M, Model F, Hubeaux S, Kappos L. (2019) P60. Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. *Clinical neurophysiology*. 130:e170.
- Hauser 2019c** Hauser SL. (2019) ECTRIMS Online Library. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. Dostęp:<https://onlinelibrary.ectrimscongress.eu/ectrims/2019/stockholm/279008/stephen.hauser.safety.of.ocrelizumab.in.multiple.sclerosis.updated.analysis.in.html>.
- Hauser 2020a** Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Brochet B, Naismith RT, Traboulsee A, Wolinsky JS, Belachew S, Koendgen H, Levesque V, Manfrini M, Model F, Hubeaux S, Mehta L, i in. (2020) Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology* 95(13):e1854– e1867
- Hauser 2020b** Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Chognot C, Craveiro L. (2020) Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Presentation number P0389 Presented at MSVirtual 2020, the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting September 11-13. Dostęp: <https://www.ocrelizumabinfo.com/content/dam/gene/ocrelizumabinfo/pdfs/safetyof-ocrelizumab-in-multiple-sclerosis.pdf>.
- Havrdová 2017** Havrdova E, Arnold D, Baror A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hauser SL, Kappos L, Lublin F, Selmaj K, Belachew S, Bernasconi S, Buffels R, Wei W, Traboulsee A. (2017) PR1092 Evaluation of No Evidence of Progression or Active Disease (NEPAD) in patients with relapsing multiple sclerosis in the OPERA I and OPERA II trials. *European Journal of Neurology*. 24(Suppl1):497.
- Havrdová 2018** Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, Lublin F, Selmaj K, Traboulsee A, Belachew S, Bennett I, Buffels R, Garren H, Han J, Julian L, i in. (2018) No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 4(1):2055217318760642.
- IFNB MS** IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (2001) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology* 57(12 Suppl 5):S3-9.
- INCOMIN** Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari M, Zaffaroni M. Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. (2002) Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study. *Lancet* 359(9316):1453–1460.
- Kappos 2020** Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, Arnold DL, Wang Q, Bernasconi C, Model F, Koendgen H, Manfrini M, Belachew S, Hauser SL. (2020) Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol* 77(9):1–9.
- Kister 2018** Kister, I, Hartung HP, Vermersch, P, Buffels R. (2018) Patient-reported SymptoMScreen baseline scores in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in Phase IIIb studies of ocrelizumab (ENSEMBLE and CASTING). *Multiple Sclerosis Journal*. 24(513–514):.
- Leist 2019** Leist, T, Reder, A, Bermel, R, Weinstock-Guttman, k, Freedman M. (2018) Year 1 Interim Analysis Results of the Phase IIIb CHORDS Study Evaluating Ocrelizumab Effectiveness and Safety in Patients With Relapsing/Remitting Multiple Sclerosis Who Had Suboptimal Response With Prior Disease-Modifying Treatments. Presented at 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) Berlin, Germany. Dostęp: <https://onlinelibrary.ectrimscongress.eu/ectrims/2018/ectrims2018/228479/thomas.p.leist.year.one.interim.analysis.results.of.the.phase.iii.b.chords.html>
- Leist 2020a** Leist TP, Reder A, Bermel R, Weinstock-Guttman B. (2018) Year one interim analysis results of the Phase IIIb CHORDS study evaluating ocrelizumab effectiveness and safety in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who had suboptimal response with prior diseasemodifying treatments. *Multiple Sclerosis Journal* 24(S2):318–319.
- Leist 2020b** Leist TP. (2019) One-year interim analysis results of the Phase IIIb CHORDS study evaluating ocrelizumab effectiveness and safety in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who had suboptimal response with prior disease-modifying treatments (S56.007). *Neurology* 92(12):.
- Li 2019** Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. (2019) Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol* 267:3489–3498.
- Lublin 2003** Lublin FD, Baier M, Cutter G. (2003) Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 61(11):1528–1532.
- Lucchetta 2018** Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, Riveros BS, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. (2018) Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs* 32(9):813–826.

- Lucchetta 2019** Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. (2019) Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 35:7–15.
- Mayer 2019** Mayer L, Kappos L, Racke MK, Rammoohan K, Traboulsee A, Hauser SL, Julian L, Köndgen H, Li C, Napieralski J, Zheng H, Wolinsky JS. (2019) Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Mult Scler Relat Disord* 30:236–243.
- McCool 2019** McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, Bennett I, Edwards S. (2019) Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 29:55–61
- MSCRG** Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, i in. (1996) Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 39(3):285–294.
- Naismith 2017** Naismith R, Cascione M, Grimaldi L, Hauser S, Kappos L, Montalban X, Wolinsky J, Chin P, Garren H, Julian L, Model F, Honeycutt D. (2017) Preliminary results of the opera i and opera ii open-label extension study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88(5):e1–e1.
- Ng 2020** Ng HS, Rosenbult CL, Tremlett H. (2020) Safety profile of ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf* 19(9):1069–1094.
- Parratt 2018** Parratt J, Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Bar-Or A, Model F. Long-term reduction in 48-week confirmed disability progression after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis [encore]. *Multiple Sclerosis Journal* 26(9):NP66–NP67.
- PRISMS** (1998) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 352(9139):1498–1504.
- Rae-Grant 2018** Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, i in. (2018) Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 90(17):789–800.
- REGARD** M kol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BMJ, REGARD study group. (2008) Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 7(10):903–914.
- Selmaj 2016** Selmaj K, Arnold D, Bar-Or A, Comi G, Hartung HP, Hauser SL, Lublin F, Traboulsee A. (2016) Infusion-related reactions with ocrelizumab in the Phase III double-blind, double-dummy, interferon (IFN) beta1a-controlled OPERA I and OPERA II studies. *European journal of neurology. Conference: 2nd congress of the european academy of neurology. Copenhagen denmark. Conference publication: 23:202.*
- Siddiqui 2017** Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. (2018) Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 34(8):1361–1371
- Stępień 2013** Stępień A, Chalimoniuk M, Lubina-Dąbrowska N, Chrapusta SJ, Galbo H, Langfort J. (2013) Effects of interferon β-1a and interferon β-1b monotherapies on selected serum cytokines and nitrite levels in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Neuroimmunomodulation* 20(4):213–222.
- TEMSO** O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS, TEMSO Trial Group. (2011) Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 365(14):1293–1303.
- TENERE** Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LME, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benamor M, Bauer D, Truffinet P, Church M, Miller AE, Wolinsky JS, Freedman MS, O'Connor P, i in. (2014) Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 20(6):705–716.
- TOWER** Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay J-L, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L, TOWER Trial Group. (2014) Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13(3):247–256.
- Traboulsee 2016** Traboulsee A, Arnold D, Bar-Or A, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Lublin F, Selmaj K, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P. (2016) Ocrelizumab no evidence of disease activity (NEDA) status at 96 weeks in patients with relapsing multiple sclerosis: Analysis of the phase III double-blind, double-dummy, interferon beta-1a-controlled opera I and opera II studies. *Neurology* 86((16 Supplement)):Abstract PL02.004.
- Turner 2019** Turner B, Cree BAC, Kappos L, Montalban X, Papeix C, Wolinsky JS, Buffels R, Fiore D, Garren H, Han J, Hauser SL. (2019) Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 266(5):1182–1193.
- Van Wijmeersch 2019** Van Wijmeersch B, Buffels R, Clinch S, Vermersch P, Kuhe j, R., Wei, W. (2019) Ocrelizumab treatment satisfaction in patients with suboptimal response to previous disease-modifying therapies. *Multiple Sclerosis Journal*. 25:824–825.

<b>Vermesch 2020</b>	Vermersch P, Erälinna J-P, Nicholas R, Oreja-Guevara C, Siva A, Wijmeersch B. (2020) Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with a Suboptimal Response to Previous Disease-Modifying Therapies (1-Year Interim Results) Abstract 101588. Multiple Sclerosis and Related Disorders 37
<b>Vermesch 2019</b>	Vermersch, P, Erälinna J-P, Nicholas R, Oreja-Guevara C. (2019) Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with a Suboptimal Response to Previous Disease-Modifying Therapies (1-Year Interim Results). Multiple Sclerosis Journal 25(S2):34
<b>Weinstock Guttman 2020c</b>	Weinstock-Guttman, Bermel R, Cutter G, Freedman M, Leist TP, Pei J, Kile D, Musch B, Reder A, Wolinsky J. Poster presentation P0221. Ocrelizumab treatment in patients with RRMS who had a suboptimal response with one or more prior disease-modifying therapies: CHORDS 2-year results. Presented at MSVirtual2020, the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, September 11–13, 2020. Dostęp: <a href="https://library.msvirtual2020.org/virtual-library-search?product_id=7">https://library.msvirtual2020.org/virtual-library-search?product_id=7</a> .
<b>Weinstock-Guttman 2019</b>	Weinstock-Guttman B, Bermel R, Csoboth C, Cutter G, Freedman M, Leist TP, Ma X, Musch B, Reder A, Stankiewicz J, Wolinsky JS. (2020) Effectiveness and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who had a suboptimal response with prior disease-modifying therapy: 2-year findings from CHORDS. European Journal of Neurology 27(43):
<b>Weinstock-Guttman 2020a</b>	Weinstock-Guttman B, Bermel R, Cutter G, Freedman M, Leist TP, Kile D, Musch B, Reder A, Wolinsky JS. (2020) P0221 Ocrelizumab treatment in patients with rrms who had a suboptimal response with one or more prior diseasemodifying therapies: chords 2-year results. Multiple Sclerosis Journal 26(suppl3):225–226
<b>Weinstock-Guttman 2020b</b>	Weinstock-Guttman B, Bermel R, Cutter G, Freedman M, Leist TP, Kile D, Musch B, Reder A, Wolinsky JS. (2020) P0221 Ocrelizumab treatment in patients with rrms who had a suboptimal response with one or more prior diseasemodifying therapies: chords 2-year results. Multiple Sclerosis Journal 26(suppl3):225–226
<b>Wiendl 2020a</b>	Wiendl H, Comi G, Oreja-Guevara C. Poster presentation P0219. Ocrelizumab Phase IIIb Efficacy From CASTING: 2-Year NEDA Subgroup Rates (MRI Re-Baselined) in RRMS Patients With a Suboptimal Response to Prior DMTs. Presented at MSVirtual2020, the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, September 11–13, 2020. Dostęp: <a href="https://library.msvirtual2020.org/virtual-library-search?product_id=7">https://library.msvirtual2020.org/virtual-library-search?product_id=7</a> .
<b>Wiendl 2020b</b>	Wiendl H, Comi G, Oreja-Guevara C, Siva A, Van Wijmeersch, B, Wuerfel J, Buffels, R, Kadner K, Kuenzel T, Vermersch, P. (2020) P0219 Ocrelizumab phase iiib efficacy from casting: 2-year neda (mri re-baselined) subgroup rates in rrms patients with a suboptimal response to prior dmts. Multiple Sclerosis Journal 26(suppl3):224.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>AAN 2018</b>	American Academy of Neurology, Practice guidelines: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis, 23.04.2018
<b>ABN 2015</b>	Association of British Neurologists, Revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis, Prac. Neurol. 2015, 15: 273-279
<b>CADTH 2018</b>	CADTH. (2018) CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Ocrelizumab. [ <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0519_Ocrevus_RMS_complete_Nov-23-17.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0519_Ocrevus_RMS_complete_Nov-23-17.pdf</a> ], dostęp: 10.05.2021]
<b>ECTRIMS/EAN 2017</b>	European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis/ The European Academy of Neurology, ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis, Multiple Sclerosis Journal, <a href="https://doi.org/10.1177/1352458517751049">https://doi.org/10.1177/1352458517751049</a>
<b>GBA 2018</b>	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab, BA AT 05.09.2018 [ <a href="https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/343/#tab/beschluesse">https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/343/#tab/beschluesse</a> , dostęp: 10.05.2021]
<b>NCPE 2017</b>	Cost-effectiveness of ocrelizumab (Ocrevus) for the treatment of adult patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), National Centre for Pharmacoeconomics, August 2018, [ <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/ocrelizumab-ocrevus-for-rms/">http://www.ncpe.ie/drugs/ocrelizumab-ocrevus-for-rms/</a> , dostęp: 10.05.2021]
<b>NHS 2019</b>	National Health Service, Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies, 2019 [ <a href="https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/03/Treatment-Algorithm-for-Multiple-Sclerosis-Disease-Modifying-Therapies-08-03-2019-1.pdf">https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/03/Treatment-Algorithm-for-Multiple-Sclerosis-Disease-Modifying-Therapies-08-03-2019-1.pdf</a> , dostęp: 1.06.2021]
<b>NICE 2018a</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Disease-modifying therapies for multiple sclerosis, 2018
<b>NICE 2018b</b>	NICE. (2018) Ocrelizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. [ <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/resources/ocrelizumab-for-treating-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf-82606899260869">https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/resources/ocrelizumab-for-treating-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf-82606899260869</a> , dostęp: 10.05.2021]
<b>PBAC 2017</b>	OCRELIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 10 mL, Ocrevus®, Roche Products Pty Limited. Public Summary Document - July 2017 PBAC Meeting. [ <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/ocrelizumab-psd-july-2017.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/ocrelizumab-psd-july-2017.pdf</a> ], dostęp: 10.05.2021]
<b>PTN 2016</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne, Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polski Przegląd Neurologiczny 2016, 12 (2): 80-95
<b>SMC 2018</b>	SMC. (2018) ocrelizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Ocrevus®). [ <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3966/ocrelizumab-ocrevus-rrms-resub-final-nov-2018-amended-051218-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3966/ocrelizumab-ocrevus-rrms-resub-final-nov-2018-amended-051218-for-website.pdf</a> , dostęp: 10.05.2021]

<b>SSN 2016</b>	Merino A. G., et al., Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016, <i>Neurologia</i> , 2017, 32(2), p. 133-199
<b>UpToDate 2021</b>	Olek M. J., Mowry E., Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults, UpToDate 2021
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>ChPL Ocrevus</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ocrevus (05.2021 r)
<b>Dobson 2018</b>	Dobson R., Giovannoni G., Multiple Sclerosis - a review, <i>European Journal of Neurology</i> 2019, 26: 27-40 doi:10.1111/ene.13819
<b>Kaminska 2017</b>	Kaminska J., et al., Stwardnienie rozsiane – etiopatogeneza i możliwości diagnostyczne, <i>Postępy Hig Med. Dosw</i> (online), 2017; 71: 551-563
<b>Kapica-Topczewska 2020</b>	Kapica-Topczewska K., et al., Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland, <i>Polish Journal of Neurology and Neurosurgery</i> 2020, vol. 54, no. 2, p.: 161-168 doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020
<b>Kasprzycka 2019</b>	Kasprzycka W., et al., Parametry morfologii krwi w przebiegu stwardnienia rozsianego, <i>Journal of Transfusion Medicine</i> 2019, tom 12, nr 3, str. 109-116.
<b>MS Trust</b>	MS Trust [ <a href="https://mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss">https://mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss</a> , dostęp: 25.05.2021]
<b>CADTH 2017</b>	Pharmacoeconomic Review Report. Ocrelizumab (Ocrevus). CADTH 2017. Dostęp: <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0519_Ocrevus_RMS%20PE_Report.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0519_Ocrevus_RMS%20PE_Report.pdf</a> (dostęp dnia 27.05.2021 r.).
<b>ChPL Ocrevus</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ocrevus (data ostatniej aktualizacji: 18.05.2021 r.)
<b>Dane DGL</b>	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2020 r. Dostęp: <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7861.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7861.html</a> (3.11.2020).
<b>Dane GUS</b>	Trwanie życia – tablice. Dostęp: <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html</a> (dostęp dnia: 25.05.2021 r.).
<b>Dolezel 2019</b>	Dolezel J., et al.: Cost-effectiveness of ocrelizumab compared to fingolimod or DMF in relapsing-remitting multiple sclerosis in Czech Republic. ISPOR 2019; Nowy Orlean, USA.
<b>Frasco 2017</b>	Frasco M.A., et al.: Incremental net monetary benefit of ocrelizumab relative to subcutaneous interferon $\beta$ -1a. <i>J Med Econ</i> 2017; 20(10):1074–1082.
<b>Gourzoulidis 2018</b>	Gourzoulidis G., et al.: Cost-effectiveness of ocrelizumab for the treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Greece. ISPOR Europe 2018; Barcelona, Hiszpania
<b>NICE 2018</b>	NICE. Ocrelizumab for treating relapsing multiple sclerosis [ID937]. Single technology appraisal. Dostęp: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/documents/committee-papers</a> .
<b>Obwieszczenie MZ z 21.04.2021 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-kwietnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2021-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-kwietnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2021-r</a> .
<b>Obwieszczenie MZ z 21.10.2020 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r</a> .
<b>Orme 2007</b>	Orme M., et al.: The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. <i>Value in Health</i> 2007; 10(1):54–60.
<b>Palace 2014</b>	Palace J., et a.: UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. <i>BMJ Open</i> 2014; 4(1):e004073.
<b>Pokorski 1997</b>	Pokorski R.J.: Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. <i>J Insur Med</i> 1997; 29(2):101–106.
<b>Selmaj 2017</b>	Selmaj K., et al.: European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. <i>Mult. Scler.</i> 2017; 23(2_suppl):130–142.
<b>Szmurło 2014</b>	Szmurło D., et al.: Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics &amp; Outcomes Research</i> 2014; 14(3):451–458.
<b>Yang 2017</b>	Yang H., et al.: Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. <i>J Med Econ</i> 2017; 20(10):1056–1065.
<b>Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ</b>	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 października 2020r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1622020dgl,7246.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1622020dgl,7246.html</a> .
<b>Zimmermann 2018</b>	Zimmermann M., et al.: Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Cost-Utility Analysis. <i>CNS Drugs</i> 2018; 32(12):1145–1157.

