



Rekomendacja nr 74/2021

z dnia 18 czerwca 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” i istniejącej grupy limitowej 1201.0 oraz wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” i istniejącej grupy limitowej 1201.0 oraz wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w ramach której przedstawiono dwa badania kliniczne z randomizacją (RCT) bezpośrednio porównujące stosowanie okrelizumabu (OKR) względem podawanego podskórnie interferonu beta 1a (IFNB-1a-SC) – OPERA I oraz OPERA II. Z powodu braku RCT porównującego OKR z pozostałymi sześcioma komparatorami, tj. fumaranem dimetylu (DMF), interferonem beta 1a podawanym domięśniowo (IFNB-1a-IM), interferonem beta 1b podawanym podskórnie (IFNB-1b-SC), pegylowanym interferonem beta 1a (peg-IFNB-1a), octanem glatirameru (GA) oraz teryflunomidem (TERI), przedstawiono wyniki porównania pośredniego. W porównaniu bezpośrednim z IFNB-1a-SC wykazano istotną



statystycznie różnicę w redukcji rocznych częstości rzutów choroby (ARR) w grupie stosującej OKR. W tym porównaniu zaobserwowano także wolniejszą progresję utrwalonej niepełnosprawności (CDP12 i CDP24) w grupie interwencji. Różnica liczby punktów w kwestionariuszu oceny jakości życia SF-36 w obszarze funkcjonowania fizycznego po 96. tygodniach terapii względem wartości początkowej była istotnie statystycznie większa w grupie OKR niż w INFB-1a-SC. W porównaniu pośrednim uzyskano większą redukcję ARR w grupie OKR względem każdego z komparatorów. Obserwowano istotnie statystyczną wolniejszą progresję niepełnosprawności utrwaloną po 12 tygodniach (CDP12) dla 6 z 7 komparatorów oraz względem porównania z placebo. Profil bezpieczeństwa w porównaniu bezpośrednim OKR z INFB-1a-SC był zbliżony – nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między występującą liczbą zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem (AE) ani ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE). W porównaniu pośrednim nie wykazano różnic pomiędzy częstością występowania SAE. Bezpieczeństwo oceniano także w przedłużonej, otwartej fazie wspomnianych badań RCT. Częstość występowania AE była niższa w czasie trwającej 5 lat fazy przedłużonej niż przez 2 lata fazy kontrolowanej.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej stosowanie OKR w miejsce komparatorów jest

Z perspektywy NFZ

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę jednokierunkową oraz probabilistyczną. Analiza jednokierunkowa wykazała,

W analizie probabilistycznej

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje

Rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie w I linii leczenia RRMS jednego z leków modyfikujących przebieg choroby (DMD), zaś nowsze wśród opcji uwzględniają okrelizumab. W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono dwie pozytywne, cztery warunkowo pozytywne i jedną negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę

na wykazanie w badaniach wyższości OKR nad INFB-1a oraz wykazaniem równoważności w stosunku do fingolimodu (FNG). Warunkowe rekomendacje uzależniają refundację OKR m.in. od obniżenia kosztów. Głównym argumentem rekomendacji negatywnej jest brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Dowody naukowe sugerują możliwą długoterminową skuteczność leku w porównaniu do innych leków obecnie refundowanych w ramach programu lekowego B.29, w tym wolniejszą progresję niepełnosprawności. Jednocześnie przeprowadzona w ramach analizy ekonomicznej analiza wrażliwości wskazuje na znaczny poziom niepewności oszacowań – prawdopodobieństwo uzyskania efektywności kosztowej terapii nie przekracza [redacted] dla porównania z pięcioma z siedmiu komparatorów. Dla objęcia refundacją niezbędne jest [redacted].

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN 05902768001174, proponowana cena zbytu netto [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1201.0, Okrelizumab).

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (MS, ang. *multiple sclerosis*, lub SM, łac. *sclerosis multiplex*) 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. 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 (CIS, ang. *clinically isolated syndrome*) 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.

Do oceny stopnia niesprawności i postępu objawów w MS wykorzystuje się najczęściej Rozszerzoną Skalę Niesprawności, nazywaną także skalą Kurtzke’ego (EDSS). Ocena obejmuje 8 podskal opisujących sprawność układów funkcjonalnych: mózdkowego, pnia mózgu, piramidalnego, czuciowego, wzrokowego, umysłowego, jelit i pęcherza moczowego oraz zmiany neurologiczne związane z stwardnieniem rozsianym. Punkty otrzymane z podskal są przeliczane na wynik końcowy EDSS, który mieści się w skali od 0 (prawidłowy wynik badania) do 10 (zgon spowodowany MS).

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.

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne stwardnienia rozsianego:

- rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) – 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 (SPMS, ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*) – 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 (PPMS, ang. *primary progressive multiple sclerosis*) – 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 (PRMS, ang. *progressive-relapsing multiple sclerosis*) – stała progresja choroby z ostrymi rzutami, między którymi widoczny jest stały postęp choroby. Występuje u 6-10% chorych.

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. Wiadomo jednak, iż najlepsze jest u chorych, u których początkowe 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.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla interwencji poddawanej ocenie powinna być aktualnie stosowana w danym wskazaniu praktyka, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, którą wnioskowana technologia mogłaby zastąpić. Wnioskowana technologia ma zostać włączona do programu lekowego B.29, a zatem wnioskodawca jako komparatory przyjął wszystkie technologie medyczne aktualnie dostępne w jego ramach, tj.: fumaran dimetylu 240 mg BID (DMF); interferon beta 1a podawany podskórnie 44 mcg TIW (IFNB-1a SC); interferon beta 1a podawany domięśniowo 30 mcg QW (IFNB-1a-IM); interferon beta 1b podawany podskórnie 250 mcg EOD (IFNB-1b-SC); pegylowany interferon beta 1a 125 mg Q2W (peg-IFNB-1a); octan glatiramery 20 mg QD lub 40mg TIW (GA) oraz teryflunomid 14 mg QD (TERI). Wybór komparatorów uznano za prawidłowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest selektywnie skierowane przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20. Dokładny mechanizm odpowiedzialny za terapeutyczne działanie okrelizumabu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni wyjaśniony.

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

W analizie skuteczności populację stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), którzy wnioskowaną technologię stosują jako leczenie I rzutu. Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono dwa badania kliniczne z randomizacją, w których porównywano bezpośrednio stosowanie okrelizumabu (OKR) z interferonem beta 1a podawanym podskórnie (IFNB-1a-SC): OPERA I oraz OPERA II. Są to dwa równoległe przeprowadzane badania 3 fazy, do których włączono odpowiednio 821 oraz 835 pacjentów z RRMS, którzy byli uprzednio nieleczeni lub leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT). Chorych przydzielono do jednej z dwóch grup – OKR podawany dożylnie co 24 tygodnie w dawce 600 mg lub INFB-1a-SC podawany 3 razy w tygodniu w dawce 44 µg. Faza randomizowana trwała 2 lata. Wyniki obu badań dostępne są także w formie skumulowanej.

Dla porównania OKR z pozostałymi komparatorami (DMF, IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, PEG-IFNB-1a, GA i TERI) przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC (ang. *mixed treatment comparison*).

Skuteczność

Porównanie bezpośrednio OKR vs IFNB-1a-SC (skumulowane wyniki badań OPERA I oraz OPERA II)

Roczna częstość rzutów choroby (ARR)

Roczna częstość rzutów choroby (ARR) w grupie OKR wyniosła 0,16 (95%CI: 0,13; 0,19), zaś w grupie INFB-1a-SC 0,29 (95%CI: 0,25; 0,34). Iloraz częstości (ReR, ang. *rate ratio*) dla porównania OKR z INFB-1a-SC wyniósł 0,53 (95%CI: 0,44; 0,66; $p < 0,001$), co oznacza około 50% redukcję częstości rzutów choroby w grupie stosującej OKR.

Progresja niesprawności

Ocenie została poddana progresja niepełnosprawności utrwalona przez 12 tygodni (CDP12) oraz 24 tygodnie (CDP24). Dla stosowania OKR względem INFB-1a-SC iloraz hazardów (HR, ang. *hazard ratio*) wyniósł 0,60 (95%CI: 0,45; 0,81; $p < 0,001$) dla CDP12 oraz 0,60 (95%CI: 0,43; 0,84; $p = 0,01$) dla CDP24. Niepełnosprawność postępowała istotnie statystycznie wolniej w grupie pacjentów stosujących OKR względem grupy stosującej INFB-1a-SC.

Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36

Przedstawiono różnicę wyników początkowych i w 96. tygodniu badania. Skala ma zakres od 0 do 100, zaś wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Średnia skorygowana zmiana w punktacji SF-36 (obszar: funkcjonowanie fizyczne) względem wartości wyjściowych w grupie OKR wyniosła 0,15 (95%CI: -0,47; 0,78), zaś w grupie INFB-1a-SC -0,77 (-1,42; -0,11). Średnia skorygowana zmiana w punktacji SF-36

wyniosła 0,92 (0,14; 1,70; $p = 0,02$). Różnica była istotna statystycznie. Brak danych na temat uzyskania zmiany przekraczającej MCID.

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

Roczna częstość rzutów choroby (ARR)

Istotnie statystycznie większą redukcję ARR uzyskano w grupie OKR w porównaniu z każdym z komparatorów: DMF (ReR 0,73; 95%CrI: 0,57; 0,92), IFNB-1a-IM (ReR 0,53; 95%CrI: 0,46; 0,62), IFNB-1a-SC (ReR 0,44; 95%CrI: 0,36; 0,54), IFNB-1b-SC (ReR 0,53; 95%CrI: 0,42; 0,65), PEG-IFNB-1a (ReR 0,57; 95%CrI: 0,42; 0,77), GA (ReR 0,55; 95%CrI: 0,45; 0,67), TERI (ReR 0,55; 95%CrI: 0,44; 0,68), a także względem placebo (ReR 0,37; 95%CrI: 0,30; 0,45).

Progresja niesprawności

Dla CDP12 wynik istotny statystycznie uzyskano dla stosowania OKR w porównaniu z DMF (HR 0,57; 95%CrI: 0,35; 0,95), IFNB-1a-SC (HR 0,60; 95%CrI: 0,45; 0,81), IFNB-1a-IM (HR 0,52; 95%CrI: 0,33; 0,80), IFNB-1b-SC (HR 0,49; 95%CrI: 0,29; 0,82), GA (HR 0,49; 95%CrI: 0,30; 0,81), TERI (HR 0,55; 95%CrI: 0,34; 0,90), a także względem placebo (HR 0,38; 95%CrI: 0,25; 0,59). Brak istotności statystycznej odnotowano jedynie dla porównania OKR z pegylowanym interferon beta 1a (peg-IFNB-1a).

Dla CDP24 wynik istotny statystycznie uzyskano jedynie dla porównania względem INFB-1a-SC (HR 0,60; 95%CrI: 0,43; 0,84) oraz placebo (HR 0,47; 95%CrI: 0,27; 0,83). Dla pozostałych komparatorów wynik porównania nie uzyskał istotności statystycznej.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie OKR vs IFNB-1a-SC (skumulowane wyniki badań OPERA I oraz OPERA II)

W grupie OKR odnotowano 1 zgon na 825 pacjentów, zaś w grupie INFB-1a-SC 2 zgony na 826 pacjentów. Zaobserwowana różnica nie była istotna statystycznie (OR 0,50; 95%CI: 0,45, 5,53; $p = NS$).

Zdarzenia niepożądane ogółem (AE, ang. *adverse events*) występowały z podobną częstością w grupie OKR i w grupie INFB-1a-SC (OR 1,00; 95%CI: 0,77; 1,29; $p = NS$).

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*) występowały z podobną częstością w grupie OKR i w grupie INFB-1a-SC (OR 0,78; 95%CI: 0,54; 1,12; $p = NS$).

Stosowanie OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC wiązało się natomiast z istotnie statystycznie niższym ryzykiem występowaniem AE prowadzących przerwania terapii (OR 0,55; 95%CI: 0,35; 0,88).

W grupie OKR istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie IFNB-1a-SC raportowano występowanie: ciężkich infekcji i zarażeń, bólu głowy, zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania, objawów grypopodobnych, rumienia w miejscu podania.

W grupie OKR istotnie statystycznie częściej niż w grupie IFNB-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.

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

Zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR a komparatorami w odniesieniu ryzyka wystąpienia SAE.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OKR a DMF, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, GA i TERI w odniesieniu do zaprzestania terapii z powodu AE, zaś istotnie statystycznie rzadziej występowały w porównaniu OKR z IFNB-1a-SC i peg-IFNB-1a.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Po zakończeniu fazy randomizowanej wszyscy pacjenci włączeni do badań OPERA I oraz OPERA II mogli przystąpić do przedłużonej fazy badania (otwartej), w ramach której stosowano OKR. Po 6,5 roku obserwacji ARR w grupie stosującej OKR wyniósł 0,040, zaś w grupie, która początkowo stosowała INFB-1a-SC i w ramach fazy otwartej rozpoczęła stosowanie OKR (INFB-1a-SC→OKR) wyniosła 0,063, a różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,12$). Przedstawiono także dane dla progresji niepełnosprawności (CDP po 24 i 48 tyg.). Po 6 latach CDP24 w grupie OKR wystąpiło u 19,2% pacjentów, zaś w grupie INFB-1a-SC→OKR u 23,7% ($p < 0,05$). Z kolei po 6,5 roku CDP48 w grupie OKR wystąpiło u 16% pacjentów, zaś w grupie INFB-1a-SC→OKR u 20% pacjentów (HR 0,72; 95%CI: 0,56; 0,93; $p = 0,01$).

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania OKR przedstawiono za trwający 7 lat okres obserwacji. Wyniki przedstawiono w częstości na 100 pacjentolat dla pacjentów stosujących OKR przez 7 lat (2 lata fazy kontrolowanej i 5 lat fazy przedłużonej) oraz 5 lat dla pacjentów INFB-1a-SC→OKR (wyłącznie faza przedłużona, tj. po zmianie na OKR). Częstość występowania wszystkich AE wyniosła 206 na 100 pacjentolat. Była ona niższa niż podczas fazy kontrolowanej, dla której wynosiły one dla OKR i INFB-1a-SC odpowiednio 290 i 296. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz reakcje związane z podaniem leku.

Ograniczenia

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.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (OT.4231.20.2021).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł/QALY.

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

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w ramach której porównywano stosowanie okrelizumabu (OKR) z technologiami finansowanymi aktualnie w I linii terapii MS w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”: IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, GA, DMF, peg-IFNB-1a oraz TERI. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym [redacted]. Analizę przeprowadzono z perspektyw: płatnika publicznego (NFZ), wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca) oraz społecznej.

Uwzględnione zostały następujące kategorie kosztów: leki, ich podanie, monitorowanie terapii, leczenie rzutów choroby, związane z niesprawnością (koszty stanów zdrowia, z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich niemedyceńskich i pośrednich), leczenie zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej stosowanie OKR w miejsce komparatorów jest [redacted]. Oszacowania ICUR przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1 Oszacowania ICUR dla porównania OKR względem każdego z komparatorów.

Komparator	ICUR [tys. PLN/QALY]			
	NFZ [redacted]	NFZ [redacted]	NFZ + pacjent [redacted]	NFZ + pacjent [redacted]
IFNB-1a-IM	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IFNB-1a-SC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IFNB-1b-SC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
GA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DMF	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
peg-IFNB-1a	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TERI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wnioskodawca przeprowadził ponadto oszacowania z perspektywy społecznej. [redacted] stosowanie OKR w miejsce komparatorów jest [redacted]

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, [redacted]

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

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała,

Najniższe wartości ICUR otrzymano w przypadku , zaś najwyższe uzyskano w przypadku . W analizie probabilistycznej

Ograniczenia

Najważniejszym ograniczeniem jest wykorzystanie danych do modelu analizy ekonomicznej pochodzących z analizy klinicznej, w której w ramach porównania OKR z większością z komparatorów (tj. wszystkie poza INF-1a-SC) wyniki uzyskano przeprowadzając porównanie pośrednie. Podejście to jest obarczone znaczną niepewnością.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (OT.4231.20.2021).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.);

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

W związku z włączeniem do analizy klinicznej randomizowanych badań klinicznych Opera I i Opera II, w których wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (OKR) nad komparatorem (INF-1a-SC), nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym, który obejmuje okres od listopada 2021 do października 2023 r. Analizę przeprowadzono

z perspektyw: płatnika publicznego (NFZ), wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca) oraz społecznej. W ramach analizy rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym założono, że produkt leczniczy Ocrevus nie jest finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej wniosku, zaś pacjenci otrzymują leki aktualnie refundowane w ramach programu lekowego B.29. Scenariusz nowy zakłada finansowanie produktu leczniczego Ocrevus i przejęcie części udziałów leków aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego B.29.

Wielkość populacji stosującej Ocrevus w scenariuszu nowym oszacowano na 943 osób (min. 392, max. 1 613) osób w pierwszym roku i 2 195 osób (min. 1 027, max. 3 854) w roku drugim.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ocrevus w perspektywie NFZ spowoduje

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, że

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Zasadnym jest połączenie programów B.29 i B.46 w jeden, spójny program terapeutyczny, który byłby poświęcony leczeniu stwardnienia rozsianego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione następujące rekomendacje kliniczne, które odnoszą się do leczenia RRMS: PTN 2016, Up To Date 2021, ECTRIMS/EAN 2018, NHS 2019, NICE 2018, AAN 2018, SSN 2016 oraz ABN 2015. W ramach terapii I linii zalecają stosowanie jednego z leków modyfikujących przebieg choroby, m.in. interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu czy teryflunomidu. W części wytycznych alternatywnie dopuszcza się fingolimod. W wytycznych podkreśla się, że wybór właściwej terapii zależy od wielu czynników, do których należą: charakterystyka wyjściowa i choroby współistniejące pacjenta, ciężkość/aktywność choroby, profil bezpieczeństwa terapii oraz dostępność leku. Do terapii okrelizumabem odnoszą się jedynie wytyczne najnowsze (Up to Date 2021, ECTRIMS/EAN 2018), co może mieć związek z opublikowaniem pozostałych rekomendacji przed rejestracją tego leku.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono dwie pozytywne (GBA 2018 i PBAC 2017), cztery warunkowo pozytywne (NICE 2018, PTAC 2018, SMC 2018 i CADTH 2018) i jedną negatywną (NCPE 2017). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazanie w badaniach wyższości technologii (*superiority*) nad INFb-1a oraz wykazaniem równoważności w stosunku do fingolimodu (FNG). Warunkowe rekomendacje uzależniają refundację OKR m.in. od obniżenia kosztów OKR. W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 2 kwietnia 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.1732.2020.12.PBO, data wpływu do AOTMiT: 02.04.2021), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 74/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Z upoważnienia Prezesa

p.o. DYREKTORA BIURA

PREZESA

Kamila Malinowska

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
2. Raport nr OT.4231.20.2021 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) Analiza weryfikacyjna”.