



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Ocrevus (okrelizumab)  
w ramach programu lekowego B.29  
„Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10:  
G35)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.75.2024

Data ukończenia: 02.01.2025

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Roche Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Roche Polska Sp. z o.o.)

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAN</b>	Amerykańska Akademia Neurologii (American Academy of Neurology)
<b>ABN</b>	Association of British Neurologists
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>ADCC</b>	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC)
<b>ADCP</b>	Fagocytoza komórkowa zależna od przeciwciał (ang. antibodydependent cellular phagocytosis)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHSCT</b>	autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AUC</b>	pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (ang. area under the serum concentration–time curve)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CDC</b>	Cytotoksyczność zależna od dopełniacza (ang. complement-dependent cytotoxicity – CDC)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CIS</b>	klinicznie izolowany zespół (ang. clinically isolated syndrome)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DIS</b>	wieloogniskowość (ang. dissemination in space)
<b>DIT</b>	wieloczasowość (ang. dissemination in time)
<b>DMF</b>	fumaran dimetylu
<b>DMT</b>	terapia modyfikująca przebieg choroby (ang. disease modifying therapy)
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
<b>ECTRIMS/EAN</b>	The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis oraz The European Academy of Neurology
<b>EDSS</b>	rozszerzona skala niesprawności (Expanded Disability Status Scale)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EURD</b>	unijny wykaz dat referencyjnych

<b>FAERS</b>	FDA Adverse Event Reporting System
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GA</b>	octan glatirameru;
<b>GIN</b>	Guidelines International Network
<b>GTIN</b>	Globalny Numer Jednostki Handlowej
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDA</b>	choroba o wysokiej aktywności (ang. high disease activity)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IFN-beta</b>	Interferon beta;
<b>IR</b>	reakcje związane z podskórnym podaniem leku (ang. injection reaction)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IV</b>	podanie dożylnie
<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. 2022 poz. 2301)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MENACTRIMS</b>	Middle East North Africa Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacji ds. Leków i Produktów Medycznych
<b>MRI</b>	badaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	National Health Service Commissioning Board
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OKR</b>	okrelizumab
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PML</b>	postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia
<b>PO</b>	poziom odpłatności

<b>PPMS</b>	postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. primary progressive multiple sclerosis)
<b>PRMS</b>	postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (ang. progressive-relapsing multiple sclerosis)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>READ</b>	choroba agresywna, szybko postępująca (ang. rapidly evolving aggressive disease)
<b>rHuPH20</b>	rekombinowana ludzka hialuronidaza
<b>RMS</b>	rzutowe postaci stwardnienia rozsianego (ang. relapsing forms of multiple sclerosis)
<b>RRMS</b>	rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (ang. relapsing-relapsing multiple sclerosis)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>S1PR modulatory</b>	modulatory receptorów sfingozyno-1-fosforanu
<b>SC</b>	podanie podskórne
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SM</b>	stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPT</b>	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
<b>SPMS</b>	wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. secondary-progressive multiple sclerosis)
<b>TASQ</b>	kwestionariusz do oceny satysfakcji z formy podania leku (ang. Treatment Administration Satisfaction Questionnaire)
<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>TTD</b>	Czas do zakończenia leczenia (ang. <i>Time-to-Treatment Discontinuation</i> )
<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 2024 r. poz. 930..)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm..)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

**Wnioskodawca**

wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

**Wytyczne AOTMiT**

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane/ stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	21
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>22</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	30
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	35
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	35

4.3.	Komentarz Agencji .....	37
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>38</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	42
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	42
5.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	45
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	46
5.4.	Komentarz Agencji .....	46
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>48</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	49
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	52
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	53
6.4.	Komentarz Agencji .....	53
<b>7.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>55</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>56</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>58</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>61</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>62</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>63</b>



# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.11.2024 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2789.2024.14.JWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Ocrevus, Ocrelizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 23 ml, kod GTIN: 07613326075824

Wnioskowane wskazanie:

Program lekowy B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (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:

–                     

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germany

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 28

02-672 Warszawa

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.11.2024 r., znak PLR.4500.2789.2024.14.JWI (data wpływu do AOTMiT 12.11.2024 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 2024 r., poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ocrevus, Ocrelizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 23 ml, kod GTIN: 07613326075824

w ramach programu lekowego: B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.12.2024 r., znak OT.423.1.75.2024.3.TI. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.12.2024 r. pismem znak PLR.4500.2789.2024.16.KAD z dnia 16.12.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Okrelizumab (Ocrevus) stosowany podskórnie w terapii stwardnienia rozsianego (RRMS i PPMS). ██████████, WERSJA 1.0, Kraków, 2024;
- Analiza kliniczna. dla leku Okrelizumab (Ocrevus) stosowany podskórnie w terapii stwardnienia rozsianego (RRMS i PPMS). ██████████, WERSJA 2.0, Kraków, 2024;
- Analiza ekonomiczna. Okrelizumab (Ocrevus) stosowany podskórnie w terapii stwardnienia rozsianego (RRMS i PPMS). ██████████ WERSJA 1.0, Kraków, 2024;
- Analiza wpływu na budżet. Okrelizumab (Ocrevus) stosowany podskórnie w terapii stwardnienia rozsianego (RRMS i PPMS). ██████████, WERSJA 1.0, Kraków, 2024;

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Ocrevus, Ocrelizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 23 ml, kod GTIN: 07613326075824
<b>Kod ATC</b>	Leki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L04AG08
<b>Substancja czynna</b>	Okrelizumab
<b>Droga podania</b>	roztwór do wstrzykiwań*
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<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. 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> <p>Okrelizumab w postaci do podawania podskórnego zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany w celu zwiększenia dyspersji i wchłaniania złożonych substancji czynnych podawanych podskórnym.</p>
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia okrelizumabem i.v., okrelizumabem s.c. kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,4,9,10 albo 1,5,9,10 albo 1,7,9,10 albo pacjenci spełniający kryterium 11.</p> <p>1) rozpoznanie stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>2) w przypadku rozpoznania postaci rzutowo - remisyjnej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>4) stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie;</p> <p>5) pacjenci, u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponesimodem lub ofatumumabem lub okrelizumabem i.v. lub okrelizumabem s.c. lub kładrybiną (w ramach I linii leczenia) definiowaną jako wystąpienie 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2;</p> <p>7) rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej stwardnienia tj. spełnienie wszystkich poniższych warunków (pkt a, pkt b oraz pkt c):</p> <p>a) wynik w skali EDSS od 3 do 6,5;</p> <p>b) czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji <math>\leq</math> 5,0</li> <li>lub</li> <li>- mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji <math>&gt;</math>5,0,</li> </ul> <p>c) potwierdzona aktywność zapalna w MRI (w stosunku do poprzedniego wykonanego badania MRI.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd</li> <li>lub</li> <li>- przynajmniej 1 nowe lub powiększające ognisko T2;</li> </ul>

	<p>9) wiek pacjenta:</p> <p>a) brak ograniczenia wiekowego w przypadku terapii interferonem beta lub octanem glatirameru,</p> <p>b) od 10 roku życia dla terapii teryflunomidem lub fingolimodem,</p> <p>c) wiek powyżej 12 roku życia w przypadku terapii fumaranem dimetylu, peginterferonem beta-1a, natalizumabem i.v.,</p> <p>d) wiek od 18 roku życia w przypadku terapii alemtuzumabem, okrelizumabem i.v., okrelizumabem s.c., ozanimodem, ofatumumabem, poniesimodem, kladrybiną, siponimodem, natalizumabem s.c.</p> <p>e) pacjentów poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów lub neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM oraz pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;</p> <p>10) brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych:</p> <p>- stosowanie antykoncepcji, leczenie w okresie ciąży i karmienia piersią zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych. 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;</p> <p>11) do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii:</p> <p>a) pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia,</p> <p>b) pacjentów uprzednio leczonych danym lekiem 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,</p> <p>c) pacjentów uprzednio leczonych 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.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka to 920 mg podawana co 6 miesięcy. Nie ma konieczności dzielenia dawki początkowej lub kolejnych dawek na oddzielne podania.</p> <p>Pomiędzy kolejnymi dawkami okrelizumabu należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy.</p>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p>Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych;</p> <p>2) spełnienie kryteriów braku skuteczności leczenia zawartych w pkt 4 lub wyczerpanie dostępnych opcji terapeutycznych w ramach programu lekowego</p> <p>3) w przypadku postaci rzutowo - remisyjnej:</p> <p>a) przejście w postać wtórnie postępującą przy czym możliwa jest kontynuacja leczenia w programie pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia siponimodem lub interferonem beta 1b w ramach SPMS;</p> <p>b) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 7,0 (w trakcie remisji);</p> <p>4) w przypadku podejrzenia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi określonego produktu leczniczego opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>

\*Decyzja Wykonawcza Komisji Europejskiej z dnia 20.06.2024 r. zmieniła decyzję pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Ocrevus - okrelizumab” poprzez dodanie nowej formy farmaceutycznej

Źródło: ChPL Ocrevus, Wnioskowany PL: B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2018 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2022 r. Data dopuszczenia do obrotu postaci farmaceutycznej SC.: 20 czerwca 2024 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (ang. relapsing forms of multiple sclerosis, RMS), z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych. Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. primary progressive multiple sclerosis, PPMS) ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Ocrevus

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ocrevus w postaci roztwór do wstrzykiwań, nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

W Agencji wcześniej oceniono lek Ocrevus w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, w leczeniu stwardnienia rozsianego w ramach Analiz Weryfikacyjnych: OT.4331.31.2018, OT.4331.36.2018 oraz OT.4231.20.2021.

Szczegóły Opinii Rady Przejrzystości oraz Rekomendacji Prezesa przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Opinie, Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Rekomendacja nr 74/2021 z dnia 18 czerwca 2021 r.	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 [redacted]
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN 05902768001174, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1201.0 „Okrelizumab” i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje [redacted] i wnioskuje o obniżenie ceny wnioskowanej technologii, w taki sposób, aby zapewnić wysokie [redacted] prawdopodobieństwo opłacalności terapii w analizie probabilistycznej wobec poszczególnych komparatorów. Rada uważa za zasadne połączenie programów B.29 i B.46, poświęconych leczeniu stwardnienia rozsianego, w jeden, spójny program terapeutyczny.
Rekomendacja nr 1/2019 z dnia 9 stycznia 2019 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN 5902768001174, w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, pod warunkiem: pogłębienia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka w taki sposób, aby koszt stosowania leku został znacząco obniżony; doprecyzowania zapisów ocenianego programu lekowego.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2019 z dnia 3 stycznia 2019 roku	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5902768001174, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5902768001174, w ramach jednego, scalonego programu lekowego dla stwardnienia

Nr i data wydania	Opinie, Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	rozszianego, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, [redacted] Rada Przejrzystości uznaje propozycję instrumentu dzielenia ryzyka za daleko niewystarczającą.
Rekomendacja nr 96/2018 z dnia 17 października 2018 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Ocrevus (ocrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN 5902768001174, który zgodnie z przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym miał być refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozszianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”, pod warunkiem stosowania leku w ramach istniejącego programu lekowego B46 „Leczenie stwardnienia rozszianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozszianego”, w populacji chorych po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu w postaci RRMS, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie; 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.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2018 z dnia 15 października 2018 roku	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (ocrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5902768001174, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozszianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”. Jednocześnie, Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (ocrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5902768001174, w ramach istniejącego programu lekowego B46 „Leczenie stwardnienia rozszianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozszianego”, wyłącznie u chorych po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go chorym bezpłatnie. Rada Przejrzystości wnioskuje o [redacted] Rada zwraca uwagę na konieczność ujednoczenia zapisów z aktualnie obowiązującym programem lekowym B46 i podjęcia działań mających na celu scalenie wszystkich programów leczenia stwardnienia rozszianego. Lek powinien być stosowany po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub u pacjentów dotychczas skutecznie leczonych ocrelizumabem przez przynajmniej rok. Zmiana leczenia z powodu objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego powinna być możliwa w każdym okresie leczenia.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 1201.0 Okrelizumab
[redacted]	[redacted]

--	--

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Ocrevus (roztwór do wstrzykiwań) jest zgodne z aktualnym wskazaniem refundacyjnym dla produktu Ocrevus (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), określonym przez kryteria kwalifikacji do istniejącego programu lekowego B.29.

#### Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę zapisy art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 roku tj. do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej „1201.0 Okrelizumab”.

#### Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka


## 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 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 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 pozagłokowe 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 McDonald'a 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 McDonald'a 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 McDonald'a:

- pierwsze kryterium — nowa zmiana w sekwencji T2 w kontrolnym badaniu MRI wykonanym w dowolnym czasie;
- drugie kryterium — jednoczesne 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-remitting 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. Szacuje się, że postać rzutowo-remisyjna wstępuje 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 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.

Źródło: Raport AWA OT.4231.20.2021, 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, piramidalnego, 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.

Źródło: Raport AWA OT.4231.20.2021

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

**Tabela 5. Liczba pacjentów oraz kwoty refundacji związane z rozliczeniem substancji czynnych stosowanych w ramach programu lekowego B.29 Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane oraz 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 (<https://statystyki.nfz.gov.pl/>)**

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Cały B.29							
Kwota refundacji [mln zł]	250,644	281,578	307,250	312,978	334,091	384,516	621,152
Liczba pacjentów	11 195	12 795	14 263	15 109	16 328	19 109	23 289
Cały B.46							
Kwota refundacji [mln zł]	71,079	75,6	84,567	95,99	130,577	135,207	-
Liczba pacjentów	1 107	1 236	1 445	1 883	2 414	2 867	-
Ocrelizumab* w ramach PL B.29							
Kwota refundacji [mln zł]	-	-	-	-	-	13,407	102,645

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów	-	-	-	-	-	466	2001
Ocrelizumab* w ramach PL B.46							
Kwota refundacji [mln zł]	-	-	0,698	15,944	38,226	54,497	-
Liczba pacjentów	-	-	35	404	789	1216	-

\*Ocrevus IV wszedł na wykaz leków refundowanych 11.2019 r.

Wystąpiono o opinię dotyczącą liczebności populacji wnioskowanej do 5 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

### 3.4. Rekomendowane/ stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- 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/>,
- GIN (Guidelines International Network) – [www.g-i-n.net/](http://www.g-i-n.net/),
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) – [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk),
- <https://www.tripdatabase.com>,
- PubMed – [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov) (zastosowano słowa kluczowe dotyczące wnioskowanej populacji i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.12.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po 2020 r., ze względu na niedawną rejestrację okrelizumabu w postaci podskórnej (20.06.2024 r.).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dokumentów, zawierających bezpośrednie rekomendacje odnoszące się do postaci farmaceutycznej ocenianej technologii. W jednym z dokumentów przedstawiono informację w postaci opisowej (MENACTRIMS 2023). Odnaleziono również dokument Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii z 2023 r. (PTN 2023 r.).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
MENACTRIMS 2023 (Bliski Wschód i Afryka Północna)	<p><b>Wytyczna dotyczy diagnostyki i leczenia stwardnienia rozsianego</b></p> <p><u>W wytycznej przedstawiono informację w formie opisowej dot. randomizowanego badania III fazy, non-inferiority, porównującego postać podskórną i dożylną okrelizumabu u 236 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing-remitting Multiple Sclerosis, RRMS) i postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. progressive multiple sclerosis, PMS) – Ocarina II. Wykazano, że okrelizumab podawany podskórnym nie był gorszy od okrelizumabu podawanego dożylnie pod względem farmakokinetyki i aktywności zmian w mózgu wykrytych w obrazowaniu MRI w ciągu 12 tygodni. Profil bezpieczeństwa obu preparatów był również podobny.</u></p> <p><b>W wytycznej przedstawiono rekomendacje dot. leczenia stwardnienia rozsianego.</b></p> <p><u>Leczenie RRMS</u></p> <p><i>Pacjenci wcześniej nieleczeni (ang. treatment-naive) z umiarkowanie aktywną chorobą:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Można rozpocząć stosowanie terapii modyfikującej przebieg choroby (ang. disease modifying therapy, DMT) o umiarkowanej skuteczności, takiej jak IFN-beta, GA, teriflunomid lub DMF, jako uzupełnienie leczenia DMT o wysokiej skuteczności i akceptowalnym bezpieczeństwie, taką jak kladrybina, modulatory S1PR, terapie zmniejszające liczbę komórek B (ang. B-cell depleting therapies), przy odpowiedniej długoterminowej obserwacji i stosowaniu natalizumabu u pacjentów seronegatywnych wobec wirusa Johna Cunninghama (JCV).</li> </ul> <p><i>Pacjenci z chorobą o wysokiej aktywności:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie modulatorów S1PR, kladrybiny, terapii zmniejszających liczbę komórek B lub natalizumabu należy rozpocząć po starannej stratyfikacji ryzyka i ocenie chorób współistniejących.</li> </ul> <p><i>Postać agresywna, szybko postępująca MS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Natalizumab, terapie zmniejszające liczbę komórek B lub alemtuzumab są zalecane po dokładnej stratyfikacji ryzyka i ocenie chorób współistniejących.</li> </ul> <p><i>Pacjenci z umiarkowanie aktywną chorobą i suboptymalną odpowiedzią na terapię pierwszego rzutu:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć eskalację leczenia do modulatorów S1PR, natalizumabu, terapii zmniejszających liczbę komórek B lub kladrybiny.</li> </ul> <p><i>Pacjenci z chorobą o wysokiej aktywności (ang. high disease activity, HDA) i nieoptymalną odpowiedzią na DMT:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć eskalację leczenia do natalizumabu, terapii zmniejszających liczbę komórek B, kladrybiny lub alemtuzumabu.</li> </ul> <p><i>Pacjenci z postacią choroby agresywną, szybko postępującą (ang. rapidly evolving aggressive disease, READ) i nieoptymalną odpowiedzią na początkową DMT:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć boczną zmianę między alemtuzumabem, terapiami zmniejszającymi liczbę komórek B i natalizumabem lub autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation, AHSCT). Wybór powinien opierać się na stratyfikacji ryzyka, w tym stężeniu przeciwciał anti-JCV w surowicy, wcześniejszym stosowaniu leków immunosupresyjnych i chorobach współistniejących.</li> </ul> <p><i>Pacjenci stosujący alemtuzumab, spełniający kryteria odpowiedzi suboptymalnej na leczenie po pierwszych 2 latach leczenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trzeci cykl leczenia DMT jest zalecany przed zmianą na inny rodzaj terapii.</li> </ul> <p><i>U pacjentów z potwierdzonym nawrotem choroby leczonych którymkolwiek z leków drugiego rzutu:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przed zastosowaniem terapii trzeciej linii, w tym cyklofosfamidu lub mitoksantronu, należy rozważyć zmianę boczną w oparciu o wspomnianą powyżej strategię stratyfikacji ryzyka lub AHSCT.</li> </ul> <p>Rytuksymab może być stosowany off label dla wszystkich postaci choroby w szczególnych populacjach, takich jak uchodźcy, lub w krajach, w których inne odpowiednie alternatywy są niedostępne lub nieosiągalne.</p> <p>U pacjentów stosujących kladrybinę, z suboptymalną odpowiedzią na leczenie w 3. i 4. roku, trzeci cykl terapii kladrybiną może zostać podany lub zmieniony na jedno z przeciwciał monoklonalnych. Po upływie 4. roku i w przypadku suboptymalnej odpowiedzi zaleca się podanie trzeciego i ewentualnie czwartego cyklu, pamiętając, że dane potwierdzające takie postępowanie z zastosowaniem kladrybiny są nadal ograniczone.</p> <h3 style="text-align: center;">MENACTRIMS 2023 Algorithm for Treatment of RRMS</h3> <pre> graph TD     A[Moderately active disease] --&gt; B1[IFN B, GA*, Ter, DMF]     A --&gt; B2[Fingolimod, Siponimod, Ponesimod, Natalizumab*, Cladribine, Ocrelizumab, Ofatumumab]     C[Highly active disease] --&gt; D[Fingolimod, Siponimod, Ponesimod, Natalizumab, Cladribine, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab]     E[Rapidly evolving aggressive disease] --&gt; F[Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab]          B1 --&gt; G[Suboptimal Response:]     B2 --&gt; G     D --&gt; G     F --&gt; G          G --&gt; H1[Fingolimod, Siponimod, Ponesimod, Natalizumab, Cladribine, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab]     G --&gt; H2[Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribine, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab]     G --&gt; H3[Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab, Autologous hematopoietic stem cell transplantation*]          H1 --&gt; I[Suboptimal Response:]     H2 --&gt; I     H3 --&gt; I          I --&gt; J[Rescue Therapy: Autologous hematopoietic stem cell transplantation*, Cyclophosphamide*, Mitoxantrone]          K[Rituximab*]     L[Rituximab*]          F --- K     H3 --- L     </pre> <p><small>*Off label use †JCV Ab negative</small></p> <p style="text-align: center;"><b>Rys. 1 Schemat leczenia RRMS wg MENACTRIMS 2023</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ang. <i>primary progressive multiple sclerosis, PPMS</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Najlepsze dowody wspierają leczenie pacjentów, którzy są w stanie poruszać się samodzielnie: Należy rozważyć leczenie okrelizumabem pacjentów z MS w wieku ≤ 55 lat, z wynikiem w skali EDDS (Expanded Disability Status Scale) ≤ 6,5 (tj. osoba nie poruszająca się na wózku inwalidzkim) i czasem trwania choroby ≤10-15 lat.</li> <li>Przy braku dostępu do okrelizumabu można zastosować inne terapie zmniejszające liczbę komórek B.</li> <li>U pacjentów z aktywnym postępującym MS, u których nie wystąpiła odpowiedź na siponimod lub okrelizumab, należy rozważyć leczenie autologicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych.</li> </ul> <p><i>Źródło finansowania: brak.</i>  <i>Konflikt interesów: Autorzy otrzymali honoraria od firmy Biologix oraz od innych firm farmaceutycznych, w tym Novartis, GSK, Bayer, Merck, Sanofi i Roche. Autorzy deklarują, iż manuskrypt reprezentuje poglądy i opinie ekspertów zaangażowanych w opracowanie wytycznych. Nie ma wsparcia przemysłowego ani farmaceutycznego lub stronniczości w wyborze członków lub osiągniętych zaleceń. Prace te były sponsorowane i prowadzone pod nadzorem MENACTRIMS.</i>  <i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i></p>

*Skróty: MENACTRIMS - Middle East North Africa Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis; RRMS - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. relapsing-remitting Multiple Sclerosis); DMT - terapia modyfikująca przebieg choroby (ang. disease modifying therapy); IFN-beta - Interferon beta; GA - octan glatirameru; DMF- fumaran dimetylu; modulatory S1PR – modulatory receptorów sfingozyno-1-fosforanu; EDDS - Expanded Disability Status Scale; AHST - autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation); HDA - wysoka aktywność choroby (ang. high disease activity); READ - postać choroby agresywna, szybko postępująca (ang. rapidly evolving aggressive disease).*

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 137), w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- postać rzutowo - remisyjna (RRMS) w I linii leczenia:** interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, ofatumumab, okrelizumab, kladrybina;
- postać rzutowo - remisyjna (RRMS) w II linii leczenia:** okrelizumab, fingolimod, natalizumab i.v., natalizumab s.c., alemtuzumab, kladrybina;
- szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby (RES RRMS):** fingolimod, natalizumab i.v., natalizumab s.c., alemtuzumab, kladrybina;
- postać pierwotnie postępująca (PPMS):** okrelizumab;
- postać wtórnie postępująca (SPMS):** interferon beta-1b, siponimod.

Dodatkowo w ramach wykazu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniu „stwardnienie rozsiane” finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- Tizanidinum, Tizanor, tabl., 4 mg;
- Oxybutynini hydrochloridum, Oxybutyninum Aflofarm, tabl., 5 mg;
- Oxybutynini hydrochloridum, Driptane, tabl., 5 mg.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Okrelizumab w infuzji dożylniej (IV)	Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji (okrelizumab stosowany dożylnie) w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zatem komparatorem dla ocenianej interwencji w postaci podskórnej jest refundowany i stosowany w ramach aktualnej praktyki klinicznej okrelizumab w postaci dożylniej, który będzie zastępowany przez wnioskowaną technologię medyczną.	Wybór zasadny*

\*Aktualnie w ramach PL B 29 refundowany jest inny preparat w postaci podskórnej: natalizumab. Zgodnie z obowiązującą treścią powyższego PL, jego zastosowanie jest ograniczone do pacjentów wcześniej stosujących natalizumab w postaci dożylniej, w związku z czym nie stanowi on komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii okrelizumabem (OKR) podawanym podskórnie w I i II linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. relapsing-remitting multiple sclerosis) oraz dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS, ang. primary progressive multiple sclerosis), zgodnie z obowiązującymi kryteriami kwalifikacji do leczenia okrelizumabem w ramach programu lekowego (PL) B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”

**Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. relapsing-remitting multiple sclerosis) leczeni w I i II linii oraz Dorośli pacjenci z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS, ang. primary progressive multiple sclerosis).	Brak	Brak uwag
Interwencja	Okrelizumab stosowany w postaci iniekcji podskórnych (SC) w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Dawkowanie inne niż zarejestrowane	Brak uwag
Komparatory	Okrelizumab stosowany w postaci infuzji dożylnych (IV) w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Dawkowanie inne niż zarejestrowane	Brak uwag
Punkty końcowe	Parametry farmakokinetyczne Parametry farmakodynamiczne Zmiany w obrazie MRI definiowane jako: Liczba zmian Gd+ w obrazie T1 Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 Rzuty choroby oceniane jako: Roczna częstość rzutów choroby (ARR) Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby Zmiana wyniku w skali EDSS Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza do oceny satysfakcji z formy podania leku (TASQ) Bezpieczeństwo terapii Występowanie przeciwciał przeciwlękowych i przeciwciał przeciw hialuronidazie rHuPH20	Nie wskazano	Brak uwag
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją oraz ich przedłużenia, Badania obserwacyjne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, Przeglądy systematyczne.	Nierandomizowane badania kliniczne (w tym badania jednoramienne), Opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi, Opisy pojedynczych przypadków.	Brak uwag



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim Badania w postaci: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pełnotekstowych publikacji głównych,</li> <li>• raportów z badań klinicznych,</li> <li>• doniesień konferencyjnych.</li> </ul>	Brak	Brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed (Medline), EMBASE, Centre for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano: 23.06.2024 r. W trakcie wyszukiwania przeszukano również:

- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe konferencji, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką stwardnienia rozsianego (ECTRIMS, ACTRIMS, EAN, NMSS, AAN),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA),
- stronę producenta leku okrelizumab (Roche).

Przeszukane źródła są zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena: wykorzystanych haseł oraz sposobów ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed (Medline), EMBASE, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 03.12.2024 r.

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

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

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie randomizowane OCARINA II, opisane w 8 publikacjach będących doniesieniami konferencyjnymi, uwzględniono także wpisy do rejestrów badań klinicznych.

Dodatkowo, na etapie uzupełnienia analizy w ramach opracowania odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.75.2024.3.TI dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA, w analizie klinicznej uwzględniono badanie fazy 1b OCARINA I opublikowane po dacie złożenia wniosku o refundację. W październiku 2024 roku opublikowano pełnotekstową publikację główną do badania OCARINA I, w której dostępne były wyniki dla podgrupy 6 pacjentów leczonych OKR SC w zarejestrowanej dawce 920 mg.

Nie odnaleziono opublikowanych przeglądów systematycznych oraz badań efektywności rzeczywistej spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania kliniczne OCARINA I i II.

###### OCARINA II

Badanie kliniczne OCARINA II miało na celu wykazanie przynajmniej równoważności ekspozycji na działanie okrelizumabu podanego drogą podskórną SC i dożylną IV u pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS, ang. relapsing forms of multiple sclerosis) i PPMS. Praca OCARINA II stanowiła

wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III (IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych z wytycznych AOTMiT).

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania klinicznego włączono dorosłych pacjentów z diagnozą RMS lub PPMS na podstawie kryteriów McDonalda z 2017 roku, którzy na początku badania mieli wynik oceny stanu niepełnosprawności w skali EDSS 0–6,5 punktów. Jeżeli wynik w skali EDSS był <2, kwalifikowano pacjentów, u których choroba trwała nie dłużej niż 15 lat.

Do badania włączono 236 osób, w tym 210 pacjentów z rozpoznaniem RRMS, 23 chorych na PPMS a także 3 chorych z SPMS.

Przeprowadzono randomizację w stosunku 1:1, w wyniku której zakwalifikowano:

- 118 osób do grupy leczonej okrelizumabem podawanym SC;
- 118 osób do grupy leczonej okrelizumabem podawanym IV.

Okres interwencji trwał 24 tyg., w tym czasie:

- pacjenci z grupy badanej otrzymywali premedykację (deksametazon oraz lek przeciwhistaminowy doustnie) krótko przed wstrzyknięciem okrelizumabu SC w dawce 920 mg,
- pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali premedykację (metyloprednizolon oraz lek przeciwhistaminowy dożylnie) na 30–60 min przed podaniem okrelizumabu IV w dwóch oddzielnych wlewach po 300 mg w odstępie dwóch tygodni. Następnie od 24. do 96. tyg. badania wszyscy pacjenci mogli kontynuować leczenie okrelizumabem SC w dawce 920 mg.

Pomiary przeprowadzono co 24 tygodnie przez cały okres trwania badania. Okres badania dla porównania podskórnej względem dożylniej postaci podania leku wynosił 24 tyg. Okres interwencji, w którym pacjenci otrzymywali okrelizumab SC wyniósł 96 tyg. w grupie badanej i 72 tyg. w grupie kontrolnej. Ocena bezpieczeństwa stosowania interwencji przeprowadzana była co 24 tyg. przez cały okres leczenia, a także przez 48 tyg. od momentu przyjęcia ostatniej dawki badanego leku.

Grupy badana i kontrolna były porównywalne w zakresie charakterystyk wyjściowych. Średnia wieku pacjentów wynosiła 39,9 lat w grupie otrzymującej OKR SC oraz 40,0 lat wśród leczonych OKR IV. Odsetek kobiet był wyższy niż mężczyzn w obu grupach i wynosił odpowiednio 65% oraz 59%. Mediana wyników w skali EDSS na początku badania wyniosła odpowiednio 2,5 i 3,0. Odsetek pacjentów leczonych uprzednio lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT) wyniósł 55% dla grupy leczonej OKR SC oraz 50% w przypadku leczenia OKR IV. Spośród poszczególnych DMT pacjenci otrzymywali wcześniej m.in. fumaran dimetylu (odpowiednio 16% i 14%), teryflunomid (13% pacjentów w obu grupach), interferon-beta 1a (odpowiednio 18% i 14%) oraz octan glatirameru (odpowiednio 12% i 13%).

W badaniu OCARINA II testowano hipotezę non-inferiority. Celem badania była ocena farmakokinetyki badanego leku, a pierwszorzędowym punktem końcowym było pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC, ang. area under the serum concentration–time curve) do 12. tyg. włącznie po podaniu okrelizumabu (AUC<sub>w1–12</sub>). Do pozostałych punktów końcowych należały maksymalne stężenie OKR SC, a także skuteczność terapii, w tym radiologiczna ocena zmian w oparciu o obrazowanie MRI mózgu (całkowita liczba zmian T1-zależnych podlegających wzmocnieniu po gadolinie oceniana w 8., 24. i w 48. tygodniu, bądź nowe lub powiększające się zmiany w obrazach T2-zależnych oceniane w 12. i w 24. tygodniu), częstość rzutów choroby w ciągu roku oceniana w 24. i w 48. tygodniu, występowanie przeciwciał przeciwleukowych, występowanie przeciwciał przeciw rHuPH20, deplecja limfocytów B CD19+ ( $\leq 5$  komórek/ $\mu$ l) oceniana w 12., 24 i w 48. tygodniu, ocena w skali niesprawności ruchowej EDSS, wyniki raportowane przez pacjentów, a także profil bezpieczeństwa terapii.

Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa analizowano w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji przewidzianej w ramach badania.

Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie C AKL wnioskodawcy.

### OCARINA I

OCARINA I to wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy Ib (IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych z wytycznych AOTMiT), które miało na celu określenie czy podskórne wstrzyknięcie OKR jest bezpieczne dla pacjentów z RRMS i PPMS oraz wyznaczenie dawki OKR SC o dopasowanym AUC do OKR podawanego dożylnie w dawce 600 mg.

Kryteria kwalifikacji do badania OCARINA I spełnili dorośli pacjenci z diagnozą RMS lub PPMS na podstawie kryteriów McDonalda z 2017 roku, którzy na początku badania mieli wynik oceny stanu niepełnosprawności



w skali EDSS 0–6,5 punktów. Jeżeli wynik w skali EDSS był <2, kwalifikowano pacjentów, u których choroba trwała nie dłużej niż 15 lat.

W procesie randomizacji, przeprowadzonej w stosunku 1:1, pacjenci zostali przydzieleni do jednej z grup:

- 35 osób do kohorty A5 – pacjentów leczonych OKR podawanym SC w dawce 1200 mg;
- 35 osób do kohorty AA – pacjentów leczonych OKR podawanym IV w dawce 600 mg.

W oparciu o analizę punktów końcowych z zakresu farmakokinetyki wyznaczono dawkę OKR SC 920 mg odpowiadającą OKR IV w dawce 600 mg. Zdecydowano o zmianie dawki OKR SC z 1200 mg na 920 mg. W związku z podjętą decyzją, 6. ostatnich pacjentów przypisanych w procesie randomizacji do kohorty A5 otrzymało OKR SC wyłącznie w dawce 920 mg. W AKL wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie 6. pacjentów z kohorty A5, którzy otrzymali OKR SC w dawce zgodnej z zarejestrowaną, tj. 920 mg.

Pacjenci z grupy badanej otrzymywali premedykację (deksametazon oraz lek przeciwhistaminowy doustnie) krótko przed wstrzyknięciem okrelizumabu SC, natomiast pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali premedykację (metylprednizolon oraz lek przeciwhistaminowy dożylnie) na 30–60 min przed podaniem okrelizumabu IV. Okres obserwacji po podaniu OKR wynosił co najmniej 12 tygodni. Następnie, pacjenci mieli możliwość kontynuacji leczenia OKR SC w dawce 920 mg przyjmowanym co 24 tygodnie przez okres nie dłuższy niż 3 lata (6 wstrzyknięć leku).

Charakterystyka populacji 6 pacjentów leczonych OKR SC w dawce 920 mg. Średnia wieku pacjentów wyniosła 36,8 lat. Odsetek kobiet był wyższy niż mężczyzn, tj. 66,7%. Średni czas od pojawienia się pierwszych objawów MS wynosił 9,2 lat, średni czas od diagnozy MS wyniósł 7,7 lat.

Celem badania było określenie farmakokinetyki badanego leku, poprzez ocenę AUC na podstawie stężenia OKR w surowicy po podaniu OKR SC w porównaniu z wlewem OKR IV w określonych punktach czasowych. Do pozostałych punktów końcowych należały profil bezpieczeństwa terapii, zmiana względem baseline ocenianych parametrów życiowych, zmiana względem baseline wyników klinicznych badań laboratoryjnych, ocena nasilenia bólu związanego z podskórnym podaniem leku w wizualnej skali analogowej, ocena miejscowych objawów związanych ze wstrzyknięciem leku, występowanie przeciwciał przeciwleukowych (ADA) przeciw OKR po podaniu OKR SC oraz po podaniu OKR IV oraz występowanie przeciwciał przeciwko rHuPH20 związanych z leczeniem po podaniu OKR SC w porównaniu z baseline, deplecja limfocytów B CD19+ ( $\leq 5$  komórek/ $\mu$ l), wyniki raportowane przez pacjentów.

Wyniki z zakresu farmakokinetyki analizowano w populacji wszystkich pacjentów, z mierzalnymi stężeniami OKR w surowicy, o ile nie wystąpiły znaczące odstępstwa od protokołu badania lub brak dostępnych danych. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa, immunogenności, farmakodynamiki i preferencji względem drogi podania leku przedstawiono z wykorzystaniem statystyki opisowej.

Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie C AKL wnioskodawcy.

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

Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego badania OCARINA II z wykorzystaniem narzędzia RoB2 przeprowadzono w oparciu o opublikowane doniesienia konferencyjne oraz raport EMA, co wpłynęło na ocenę „pewne zagrożenia” w domenie 1. i 5. spowodowaną niepełnymi informacjami z zakresu metod randomizacji oraz dostępu do protokołu badania. W pozostałych domenach ryzyko RoB oceniono jako niskie. Szczegółową ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie C AKL wnioskodawcy.

Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego badania OCARINA I przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia RoB2. Ryzyko błędu budziło zastrzeżenia w domenie 1., 4. oraz 5., w pozostałych domenach ryzyko RoB oceniono jako niskie. Szczegółową ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie C AKL wnioskodawcy.

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Badanie OCARINA II nie było zaślepienie jednak ze względu na specyfikę metody podawania - trwające ok. 2 godzin, uciążliwe dla pacjenta podanie dożylnie, nie było zasadności narażenia pacjentów z chorobą przewlekłą o postępującym charakterze na dodatkowe niedogodności związane z wydłużeniem całkowitego czasu podania leku. Ponadto w przypadku podwójnego zaślepienia nie byłaby możliwa ocena i porównanie jakości życia pacjentów stosujących formę IV lub SC.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków**

- brak w badaniu pacjentów reprezentujących populację polską.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „Brak opublikowanych wyników badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (...)”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Brak dostępnych danych długookresowych uniemożliwia ocenę utrzymywania się skuteczności terapii, co ma szczególne znaczenie w przypadku stwardnienia rozsianego – powolnie rozwijającej się, nieuleczalnej choroby (zwłaszcza postaci RRSM, która stanowi w Polsce ~80% pacjentów).

**4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa****4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****OCARINAI I****Farmakokinetyka**

Przynajmniej równoważność ekspozycji na okrelizumab SC w dawce 920 mg w porównaniu z dożylnym IV podaniem okrelizumabu w dawce 600 mg wykazano w oparciu o I-rzędowy punkt końcowy dotyczący farmakokinetyki, czyli AUC do tygodnia 12. włącznie (AUC<sub>w1-12</sub>) po odpowiednio wstrzyknięciu lub wlewie badanego leku: iloraz średniej geometrycznej (GMR) [90% CI] = 1,29 [1,23; 1,35].

Przynajmniej równoważność porównywanych terapii można stwierdzić w oparciu o iloraz średniej geometrycznej (GMR) wraz z 90% CI, gdy dolna granica dwustronnego 90% przedziału ufności wynosi >0,8 co oznacza ≤20% zmniejszenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu dla OKR SC w porównaniu z OKR IV.

**Tabela 9. Ocena farmakokinetyki z badania OCARINA II**

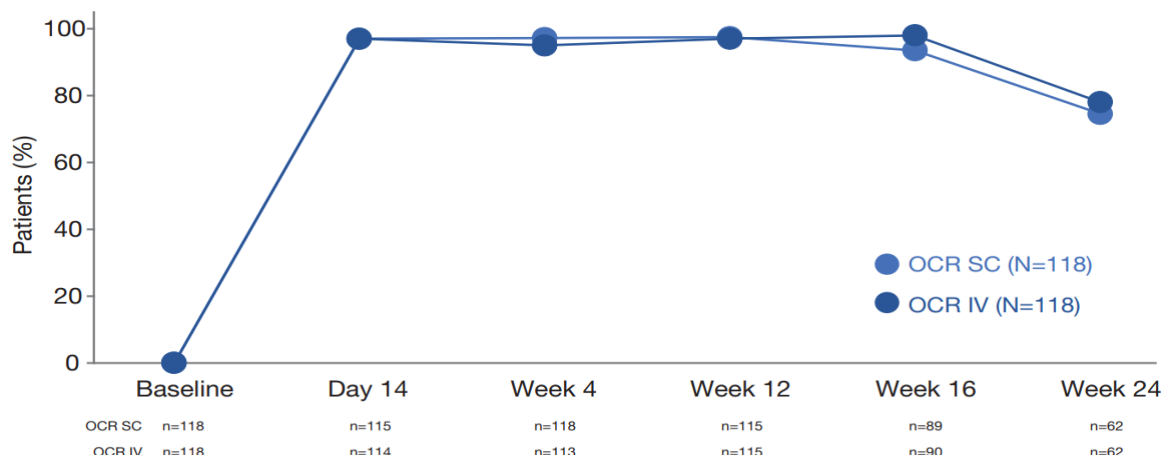
Punkt końcowy	OKR SC		OKR IV		OKR SC vs OKR IV
	n	wartość	n	wartość	GMR [90% CI]
<b>AUC do tygodnia 12. włącznie (AUC<sub>w1-12</sub>)</b>	116	3 500 µg/ml*dzień	116	2 750 µg/ml*dzień	1,29 [1,23; 1,35]
<b>Maksymalne stężenie (C<sub>max</sub>)</b>	116	132 µg/ml	116	137 µg/ml	0,96 [0,92; 1,01]

Punkt odjęcia zbierania danych: 10.03.2023 r.

AUC (ang. *area under the serum concentration–time curve*) – pole pod krzywą zależności stężenia od czasu; GMR (ang. *geometric mean ratio*) – iloraz średniej geometrycznej

**Farmakodynamika**

Działanie farmakologiczne okrelizumabu prowadziło do deplecji limfocytów B CD19+ (≤5 komórek/µl) we krwi w ciągu 14 dni po rozpoczęciu leczenia, która utrzymywała się przez cały okres interwencji, zarówno u pacjentów leczonych okrelizumabem podawanym podskórnie, jak i dożylnie. Efekt leczenia, w postaci deplecji limfocytów B, utrzymywał się także po 24. tygodniu badania, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali OKR S.C.



Wykres 1. Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B w czasie 24 tyg. leczenia dla porównania OKR SC vs OKR IV

Tabela 10. Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B w czasie leczenia okrelizumabem

Punkt końcowy		OKR SC	OKR IV/SC <sup>a</sup>	RR [95%CI] <sup>b</sup>	RD [95% CI] <sup>b</sup>	p
		n/N (%)	n/N (%)			
Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B CD19+ (≤5 komórek/μl)	Baseline	0/118 (0)	0/118 (0)	nd	nd	bd
	14. dzień	112/115 (97,4)	112/114 (98,2)	0,99 [0,95; 1,03]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	bd
	12. tydzień	113/115 (98,3)	113/115 (98,3)	1,00 [0,97; 1,03]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd
	24. tydzień	85/114 (74,6)	90/114 (78,9)	0,94 [0,82; 1,09]	RD = -0,04 [-0,15; 0,07]	bd
	48. tydzień	97/113 (85,8)	100/109 (91,7)	0,94 [0,85; 1,03]	RD = -0,06 [-0,14; 0,02]	bd

### Zmiana obrazu MRI

Wśród pacjentów leczonych okrelizumabem SC, podobnie jak w przypadku leczenia okrelizumabem IV, nastąpiło prawie całkowite zahamowanie aktywności choroby oceniane w badaniu obrazowym MRI w oparciu o brak nowych zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie oraz nowych i/lub powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych po 24 tygodniach leczenia. Obserwowano podobną częstość zmian widocznych w badaniu MRI mózgu dla porównania OKR SC vs OKR IV do 48 tygodnia leczenia.

Tabela 11. Zmiany w obrazie MRI dla porównania OKR SC vs OKR IV (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy		OKR SC	OKR IV	RR [95%CI] <sup>c</sup>	RD [95% CI] <sup>c</sup>	p
		n/N (%)	n/N (%)			
Pacjenci ze zmianą Gd+ w obrazie T1 <sup>a</sup>	8. tydzień	11/98 (11,2)	12/98 (12,2)	0,92 [0,42; 1,98]	RD = -0,01 [-0,10; 0,08]	bd
	24. tydzień	0/49 (0)	0/52 (0)	1,06 [0,02; 52,41]	RD = 0,00 [-0,04; 0,04]	bd
Pacjenci z nową lub powiększającą się zmianą w obrazie T2 <sup>b</sup>	12. tydzień	5/116 (4,3)	6/116 (5,2)	0,83 [0,26; 2,65]	RD = -0,01 [-0,06; 0,05]	bd
	24. tydzień	0/61 (0)	0/65 (0)	1,06 [0,02; 52,83]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd

a) Odsetek z dostosowaniem z dwustronnym 95%CI na podstawie modelu regresji Poissona, z log (liczba zmian) jako zmienną do oceny odpowiedzi, z dostosowaniem względem zmian Gd+ w obrazie T1 w momencie *baseline* (obecne lub brak) oraz względem obszaru geograficznego (Stany Zjednoczone Ameryki lub obszar inny niż Stany Zjednoczone Ameryki).

b) Odsetek z dostosowaniem. Nowa lub powiększająca się zmiana w obrazie T2 w odniesieniu do wcześniejszej umówionej wizyty, z której dostępny był wynik badania MRI.

c) Obliczenia wnioskodawcy.

Tabela 12. Częstość zmian w obrazie MRI dla porównania OKR SC vs OKR IV

Punkt końcowy		OKR SC/SC <sup>a</sup>		OKR IV/SC <sup>a</sup>	
		N	estymator [95% CI]	N	estymator [95% CI]
Częstość zmian Gd+ w obrazie T1 <sup>c</sup>	baseline <sup>b</sup>	104	0,54 [bd]	103	0,98 [bd]
	8. tydzień	112	0,15 [0,09; 0,24]	112	0,21 [0,14; 0,32]
	24. tydzień	116*	0,01 [bd]*	115*	0,00 [bd]*
		61**	0,03 [0,00; 0,12]**	65**	0,00 [0,00; 0,06]**
	48. tydzień	113	0,00 [bd]	113	0,00 [bd]
Częstość zmian nowych lub powiększających się w obrazie T2 <sup>c,d</sup>	8. tydzień	113	0,77 [0,62; 0,95]	113	1,41 [1,20; 1,64]
	12. tydzień	118*	0,03 [bd]*	117*	0,06 [bd]*
		116**	0,05 [0,02; 0,11]**	116**	0,06 [0,02; 0,12]**
	24. tydzień	118*	0,03 [bd]*	115*	0,01 [bd]*
		61**	0,03 [0,00; 0,12]**	65**	0,00 [0,00; 0,06]**
	48. tydzień	113	0,01 [bd]	114	0,02 [bd]

Punkt odcięcia zbierania danych: 10.03.2023 r.

\*Źródło danych: doniesienie konferencyjne Newsome 2024b. \*\*Źródło danych: Raport EMA.

a) Przez pierwsze 24 tygodnie leczenia pacjenci otrzymywali OKR IV, a następnie wszyscy pacjenci byli leczeni OKR SC.

b) W momencie *baseline* w grupie OKR SC/SC 78/103 (75,7%) pacjentów nie miało żadnych zmian, a 11/103 (10,7%) pacjentów miało  $\geq 4$  zmiany, a w grupie OKR IV/SC 82/104 (78,8%) pacjentów nie miało żadnych zmian, a 5/104 (4,8%) pacjentów miało  $\geq 4$  zmiany.

c) Częstość zmian obliczono poprzez podzielenie całkowitej liczby zmian przez liczbę pacjentów z czytelnym obrazem MRI podczas wizyty.

d) Nowa lub powiększająca się zmiana w obrazie T2 w odniesieniu do wcześniejszej umówionej wizyty z której dostępny był wynik badania MRI.

### Rzuty choroby

Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby w czasie 24 tygodni leczenia wyniósł 99% zarówno w ramieniu pacjentów leczonych okrelizumabem SC, jak i wśród pacjentów leczonych okrelizumabem IV. Po 48 tygodniach leczenia dwóch pacjentów w każdym z ramion doświadczyło 1 rzutu choroby oraz u jednego pacjenta z ramienia SC wystąpiły 2 rzuty choroby.

Tabela 13. Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby dla porównania OKR SC vs OKR IV

Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV/SC <sup>a</sup>	RR [95%CI] <sup>c</sup>	RD [95% CI] <sup>c</sup>	P
	n/N (%)	n/N (%)			
Brak rzutów choroby w czasie 24 tyg. obserwacji	106/107 (99,1)	105/106 (99,1)	1,00 [0,97; 1,03]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd
Brak rzutów choroby w czasie 48 tyg. obserwacji	104/107 (97,2)	104/106 (98,1)	0,99 [0,95; 1,03]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Częstość rzutów choroby w ciągu roku <sup>b</sup>	0,02 <sup>b</sup>	0,02 <sup>b</sup>	nd	Nd	nd

a) Przez pierwsze 24 tygodnie leczenia pacjenci otrzymywali OKR IV, a następnie wszyscy pacjenci byli leczeni OKR SC.

b) Całkowita liczba rzutów u wszystkich pacjentów w grupie, podzielona przez całkowity czas obserwacji.

c) Obliczenia wnioskodawcy.

### Jakość życia

Wyniki raportowane przez pacjentów uzyskano z wykorzystaniem kwestionariusza do oceny satysfakcji z formy podania leku TASQ-SC, ang. Treatment Administration Satisfaction Questionnaire, który składa się z 13 pytań. Odpowiedzi na każde z pytań pacjent udziela w 3-punktowej lub 5-punktowej skali Likert'a, gdzie wyższy wynik oznacza większą satysfakcję z ocenianej formy podaży leku. Ocenę przeprowadzono w 1. dniu, 24. tygodniu i w 48. tygodniu leczenia. W 48. tygodniu ponad 90% pacjentów wyrażało zadowolenie z podskórnej formy podania OKR, podobny odsetek pacjentów uznawał procedurę wstrzyknięć podskórnych za wygodną lub bardzo

wygodną. Dodatkowo, w odczuciu ponad 90% pacjentów czas podania leku drogą podskórną był odpowiedni, podczas wstrzyknięcia podskórnego pacjenci nie odczuwali bólu lub ból miał łagodne nasienie, a podskórna forma podania OKR była godna zarekomendowania innym pacjentom. Równie wysoki odsetek pacjentów nie odczuwał (lub odczuwał nieznaczne) restrykcje fizyczne związane z objawami niepożądanymi w miejscu podania podskórnego leku. W odczuciu ponad 90% chorych, czas konsultacji pielęgniarskich lub lekarskich w sprawie stwardnienia rozsianego był w pełni wystarczający.

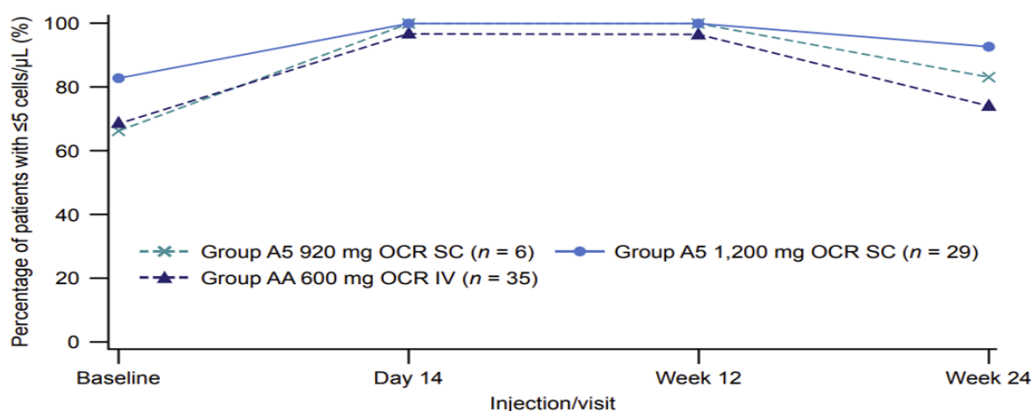
Tabela 14. Ocena jakości życia pacjentów z badania OCARINA II

Punkt końcowy		OKR SC <sup>a</sup>
		n/N (%)
Satysfakcja z leczenia	48. tydzień	205/222 (92,3)
Brak bólu, ani łagodnego bólu podczas podawania podskórnej formy leku	48. tydzień	202/222 (91,0)
Brak bólu, ani łagodnego bólu w miejscu podania podskórnej formy leku	48. tydzień	194/222 (87,4)
Brak opuchlizny, ani opuchlizny o niewielkim nasileniu w miejscu wstrzyknięcia podskórnego	48. tydzień	198/222 (89,2)
Brak zaczerwienienia, ani zaczerwienienia o niewielkim nasileniu w miejscu wstrzyknięcia podskórnego	48. tydzień	183/221 (82,8)
Objawy niepożądane o nasileniu o wiele niższym lub niższym niż spodziewane	48. tydzień	136/222 (61,3)
Odpowiedni czas podania leku	48. tydzień	200/221 (90,5)
Czas podania leku zgodny z oczekiwanym	48. tydzień	162/221 (73,3)
Czas wymagany do podania leku nie stanowił problemu	48. tydzień	192/221 (86,9)
Niewielkie ograniczenia fizyczne lub brak ograniczeń fizycznych spowodowane objawami niepożądanymi w miejscu wstrzyknięcia podskórnego	48. tydzień	211/222 (95,1)
Wygoda stosowania	48. tydzień	200/222 (90,1)
Zdecydowanie wystarczający czas konsultacji z pielęgniarką lub lekarzem w sprawie choroby	48. tydzień	206/222 (92,8)
Skłonność do polecenia podskórnej formy podania leku innym pacjentom	48. tydzień	209/222 (94,1)

## OCARINA I

### Farmakodynamika

W badaniu OCARINA I, deplecję limfocytów B CD19+ ( $\leq 5$  komórek/ $\mu$ L) we krwi po 24 tygodniach leczenia OKR SC w dawce 920 mg, osiągnęło 83,3% pacjentów, na początku okresu obserwacji odsetek – wyniósł 66,7%.



Wykres 2. Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B w czasie 24 tyg. leczenia (OCARINA I)

W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramię, w którym OKR SC był przyjmowany w dawce 920 mg.

Źródło: Newsome 2024d.

Punkt odcięcia zbierania danych: 15.11.2023 r.

**Tabela 15. Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B w czasie leczenia okrelizumabem SC w dawce 920 mg (OCARINA I)**

Punkt końcowy		OKR SC, 920 mg <sup>a</sup>
		n/N (%)
Odsetek pacjentów z deplecją limfocytów B CD19+ (≤5 komórek/μl)	baseline	4/6 (66,7)
	24. tydzień	5/6 (83,3)

Punkt odcięcia zbierania danych: 15.11.2023 r.

a) Pacjenci z kohorty A5, leczeni wcześniej OKR IV, którzy otrzymali OKR SC w dawce 920 mg w ramach badania OCARINA I.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### **OCARINA II**

Istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia AE ogółem w grupie otrzymującej okrelizumab SC, niż w grupie leczonej okrelizumabem IV, było spowodowane częstym występowaniem reakcji na wstrzyknięcie podskórne (IR, ang. *injection reaction*) o łagodnym (71,9%) lub umiarkowanym (28,1%) nasileniu. Przy pierwszym podaniu OKR SC leczenie objawowe (tj. podanie leku przeciwbólowego lub miejscowe podanie leku przeciwhistaminowego), było wymagane u 28,1% pacjentów, u których wystąpiły IR ogółem oraz u 38,5% pacjentów, u których wystąpiły IR systemowe. U wszystkich pacjentów IR ustąpiły, u żadnego pacjenta IR nie ograniczały możliwości dalszego leczenia okrelizumabem. Wśród pacjentów leczonych okrelizumabem SC w porównaniu z grupą otrzymującą okrelizumab IV, stwierdzono IS wyższe ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości i bólu głowy. Po 48 tygodniach nie obserwowano zwiększenia ryzyka związanego ze stosowaniem OKR SC, lek był dobrze tolerowany. Niemal wszystkie AE (96,6%) były w stopniu 1. lub 2., nie wystąpiło żadne AE w stopniu 4. lub 5.

Przy każdym kolejnym podaniu okrelizumabu SC obserwowano mniej miejscowych i systemowych IR. Żadne ze zdarzeń niepożądanych związanych z wstrzyknięciem podskórnym okrelizumabu nie było ciężkie, w większości przypadków był to stopień nasilenia 1, rzadziej 2, nie obserwowano IR w stopniu ≥3. Większość IR nie wymagała podania leków przeciwbólowych ani antyhistaminowych. Z każdym kolejnym podaniem OKR SC niższy odsetek pacjentów wymagał leczenia.

Po 24 tygodniach okresu leczenia u żadnego pacjenta z badania OCARINA II nie wystąpiły ADA przeciwko okrelizumabowi wytworzone podczas leczenia ani nie doszło do powstania podczas leczenia przeciwciał przeciwko hialuronidazie rHuPH2.

**Tabela 16. Zdarzenia niepożądane dla porównania OKR SC vs OKR IV po 24 tygodniach.**

Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV	OKR SC vs OKR IV		OKR SC <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>d</sup>	NNH/RD [95% CI] <sup>d</sup>	n/N (%)
AE ogółem	87/118 (73,7)	54/118 (45,8)	1,61 [1,29; 2,02]	NNH = 3 [2; 6]	175/233 (75,1)
AE prowadzące do przerwania leczenia	0/118 (0)	0/118 (0)	nd	nd	Nd
AE ≥3. stopnia	4/118 (3,4)	7/118 (5,9)	0,57 [0,17; 1,90]	RD = -0,03 [-0,08; 0,03]	Bd
SAE ogółem	3/118 (2,5)	4/118 (3,4)	0,75 [0,17; 3,28]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	6/233 (2,6)
Zgon	0/118 (0)	0/118 (0)	nd	nd	Nd
Zakażenia	41/118 (34,7)	33/118 (28,0)	1,24 [0,85; 1,82]	RD = 0,07 [-0,05; 0,19]	89/233 (38,2) <sup>c</sup>
Zakażenia o ciężkim przebiegu	0/118 (0)	4/118 (3,4)	0,11 [0,01; 2,04]	RD = -0,03 [-0,07; 0,003]	Bd
IR <sup>a</sup>	57/118 (48,3)	nd	nd	nd	120/233 (51,5)



Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV	OKR SC vs OKR IV		OKR SC <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>d</sup>	NNH/RD [95% CI] <sup>d</sup>	n/N (%)
IR miejscowe	54/118 (45,8)	nd	nd	nd	117/233 (50,2)
IR systemowe	13/118 (11,0)	nd	nd	nd	27/233 (11,6)
IRR (reakcja związana z wlewem)	Nd	20/118 (16,9)	nd	nd	Nd
Reakcje anafilaktyczne	5/118 (4,2)	3/118 (2,5)	1,67 [0,41; 6,82]	RD = 0,02 [-0,03; 0,06]	Bd
Nadwrażliwość	58/118 (49,2)	23/118 (19,5)	<b>2,52 [1,67; 3,80]</b>	<b>NNH = 3 [2; 5]</b>	Bd
Nowotwory	0/118 (0)	0/118 (0)	nd	nd	Nd

Punkt odcięcia zbierania danych: 10.03.2023 r. oraz 04.12.2023 (w grupie 233 pacjentów, którzy otrzymali pierwszą dawkę OKR SC niezależnie od ramienia, do którego zostali przypisani w procesie randomizacji).

a) Reakcje związane z podskórnym wstrzyknięciem leku (IR) o łagodnym 41/57 (71,9) lub umiarkowanym 16/57 (28,1) nasileniu i w większości nie wymagały leczenia (u 16/57 (28,1%) pacjentów IR wymagały standardowej opieki w zakresie podania leku przeciwbólowego np. paracetamolu lub miejscowego podania leku przeciwhistaminowego). Miejscowe i systemowe reakcje związane z podskórnym wstrzyknięciem leku ustąpiły u wszystkich pacjentów. Mediana czasu trwania IR wyniosła 2 dni.

b) Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali pierwszą dawkę OKR SC niezależnie od ramienia, do którego zostali przypisani w procesie randomizacji (Po upływie 24 tygodni badania pacjenci z ramienia OKR IV otrzymywali OKR SC).

c) W tym zakażenia górnych dróg oddechowych 18/233 (7,7%), COVID-19 14/233 (6,0%) oraz zakażenia dróg moczowych 10/233 (4,3%).

d) Obliczenia wnioskodawcy.

Tabela 17. Poszczególne zdarzenia niepożądane dla porównania OKR SC vs OKR IV po 24 tygodniach.

Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV	OKR SC vs OKR IV		OKR SC <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>b</sup>	RD [95% CI] <sup>b</sup>	n/N (%)
<b>IR miejscowe</b>					
Rumień	35/118 (29,7)	nd	Nd	nd	81/233 (34,8)
Ból	17/118 (14,4)	nd	Nd	nd	40/233 (17,2)
Opuchlizna	10/118 (8,5)	nd	Nd	nd	22/233 (9,4)
Świąd	8/118 (6,8)	nd	Nd	nd	13/233 (5,6)
<b>IR systemowe</b>					
Ból głowy	3/118 (2,5)	nd	Nd	nd	5/233 (2,1)
Uderzenia gorąca (flushing)	Bd	bd	Bd	bd	3/233 (1,3)
Nudności	2/118 (1,7)	nd	Nd	nd	3/233 (1,3)
<b>IRR (≥3% pacjentów)</b>					
Świąd	Nd	4/118 (3,4)	Nd	nd	nd
Ból głowy	Nd	3/118 (2,5)	Nd	nd	nd
Rumień	Nd	2/118 (1,7)	Nd	nd	nd
Tachykardia	Nd	2/118 (1,7)	Nd	nd	nd
Podrażnienie gardła	Nd	2/118 (1,7)	Nd	nd	nd
<b>AE (≥3% pacjentów)</b>					
Infekcje górnych dróg oddechowych	8/118 (6,8)	9/118 (7,6)	0,89 [0,36; 2,23]	RD = -0,01 [-0,07; 0,06]	18/233 (7,7)
Ból głowy	12/118 (10,2)	3/118 (2,5)	<b>4,00 [1,16; 13,81]</b>	<b>NNH = 13 [7; 67]</b>	bd

Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV	OKR SC vs OKR IV		OKR SC <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>b</sup>	RD [95% CI] <sup>b</sup>	n/N (%)
COVID-19	8/118 (6,8)	5/118 (4,2)	1,60 [0,54; 4,75]	RD = 0,03 [-0,03; 0,08]	14/233 (6,0)
Zapalenie oskrzeli	2/118 (1,7)	6/118 (5,1)	0,33 [0,07; 1,62]	RD = -0,03 [-0,08; 0,01]	bd
Zakażenie dróg moczowych	3/118 (2,5)	5/118 (4,2)	0,60 [0,15; 2,45]	RD = -0,02 [-0,06; 0,03]	10/233 (4,3)
Ból stawowy	2/118 (1,7)	5/118 (4,2)	0,40 [0,08; 2,02]	RD = -0,03 [-0,07; 0,02]	bd
Zapalenie w obszarze nosa i gardła	5/118 (4,2)	2/118 (1,7)	2,50 [0,49; 12,63]	RD = 0,03 [-0,02; 0,07]	bd
Zawroty głowy	2/118 (1,7)	4/118 (3,4)	0,50 [0,09; 2,68]	RD = -0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Upadki	2/118 (1,7)	4/118 (3,4)	0,50 [0,09; 2,68]	RD = -0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Opryszczka ust	4/118 (3,4)	1/118 (0,8)	4,00 [0,45; 35,26]	RD = 0,03 [-0,01; 0,06]	bd
<b>Nieprawidłowości laboratoryjne (&gt;1 pacjenta)</b>					
Neutropenia	4/118 (3,4)	4/118 (3,4)	1,00 [0,26; 3,90]	RD = 0,00 [-0,05; 0,05]	bd
Neutrofilia	0/118 (0)	2/118 (1,7)	0,20 [0,01; 4,12]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Limfopenia	2/118 (1,7)	2/118 (1,7)	1,00 [0,14; 6,98]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd
<b>SAE</b>					
Niepokój	1/118 (0,8) <sup>c</sup>	bd	Bd	bd	1/233 (0,4)
Ból oka	1/118 (0,8) <sup>c</sup>	bd	Bd	bd	1/233 (0,4)
Pseudo rzut MS	1/118 (0,8) <sup>c</sup>	bd	Bd	bd	2/233 (0,9)
Rzut MS	1/118 (0,8) <sup>c</sup>	bd	Bd	bd	1/233 (0,4)
Krwotoczna torbiel jajnika	Bd	bd	Bd	bd	1/233 (0,4)
Zakażenie układu moczowego	Bd	bd	Bd	bd	1/233 (0,4)
Intencjonalne samookaleczenie	Bd	bd	Bd	bd	1/233 (0,4)
Leukopenia, neutropenia, gorączka	Bd	bd	Bd	bd	1/233 (0,4)
Zapalenie wyrostka robaczkowego	Bd	1/118 (0,8) <sup>c</sup>	Bd	bd	bd
Zakażenie gronkowcowe	Bd	1/118 (0,8) <sup>c</sup>	Bd	bd	bd
Cukrzyca	Bd	1/118 (0,8)	Bd	bd	bd
Zapalenie płuc	Bd	1/118 (0,8) <sup>c</sup>	Bd	bd	bd
Ropień podskórny	Bd	2/118 (1,7)	Bd	bd	bd



Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV	OKR SC vs OKR IV		OKR SC <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>b</sup>	RD [95% CI] <sup>b</sup>	n/N (%)
Infekcje górnych dróg oddechowych	Bd	1/118 (0,8) <sup>c,d</sup>	Bd	bd	bd

Punkt odcięcia zbierania danych: 10.03.2023 r.

a) Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali pierwszą dawkę OKR SC niezależnie od ramienia do którego zostali przypisani w procesie randomizacji (Po upływie 24 tygodni badania pacjenci z ramienia OKR IV otrzymywali OKR SC).

b) Obliczenia wnioskodawcy.

c) Wymienione SAE ustąpiły do momentu odcięcia zbierania danych (10.03.2023 r.), żadne z SAE nie prowadziło do zmiany dawkowania, ani zaprzestania leczenia.

d) SAE związane z leczeniem.

**Tabela 18. Reakcje na wstrzyknięcie podskórne przy podaniu pierwszej dawki OKR wymagające leczenia objawowego.**

Punkt końcowy	OKR SC
	n/N (%)
IR ogółem wymagające leczenia objawowego <sup>a</sup>	16/57 (28,1)
IR systemowe wymagające leczenia objawowego <sup>a</sup>	5/13 (38,5)

a) Leczenie objawowe polegało na podaniu leku przeciwbólowego (np. ibuprofenu, paracetamolu) lub miejscowym podaniu leku przeciwhistaminowego (np. difenhydraminy, cetyryzyny).

**Tabela 19. Reakcje na wstrzyknięcie podskórne przy podaniu kolejnych dawek okrelizumabu SC**

Punkt końcowy		OKR SC	OKR IV/SC <sup>a</sup>	OKR SC <sup>b</sup>		
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
				IR miejscowe	IR systemowe	≥1 podanie leku <sup>d</sup>
Dawka 1.	IR 1. stopnia	41/118 (34,7)	nd	70/233 (30,0)	10/233 (4,3)	21/233 (9,0)
	IR 2. stopnia	16/118 (13,6)		22/233 (9,4)	10/233 (4,3)	
Dawka 2.	IR 1. stopnia	36/118 (30,5)	32/115 (27,8)	67/229 (29,3)	4/229 (1,7)	7/229 (3,1)
	IR 2. stopnia	3/118 (2,5)	7/115 (6,1)	1/229 (0,4)	2/229 (0,9)	
Dawka 3.	IR 1. stopnia	33/114 (28,9)	31/111 (27,9)	43/147 (29,3)	2/147 (1,4)	6/147 (4,1)
	IR 2. stopnia	4/114 (3,5)	0/111 (0)	5/147 (3,4)	2/147 (1,4)	
Dawka 4.	IR 1. stopnia	11/30 (36,7)	10/33 (30,3)	11/30 (36,7)	1/30 (3,3)	1/30 (3,3)
	IR 2. stopnia	3/30 (10,0)	1/33 (3,0)	2/30 (6,7)	1/30 (3,3)	

Punkt odcięcia zbierania danych: 04.12.2023 r.

a) Przez pierwsze 24 tygodnie leczenia pacjenci otrzymywali OKR IV, a następnie wszyscy pacjenci byli leczeni OKR SC.

b) Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali pierwszą dawkę OKR SC niezależnie od ramienia do którego zostali przypisani w procesie randomizacji (Po upływie 24 tygodni badania pacjenci z ramienia OKR IV otrzymywali OKR SC).

c) Obliczenia wnioskodawcy.

d) Przynajmniej jedno podanie standardowo stosowanego leku przeciwbólowego lub antyhistaminowego (doustnie lub miejscowo).

Tabela 20. Stopień nasilenia reakcji na wstrzyknięcie podskórne OKR

Punkt końcowy	OKR SC
	n/N (%)
IR o nasileniu stopnia 1.	41/57 (71,9)
IR o nasileniu stopnia 2.	16/57 (28,1)
IR o nasileniu stopnia $\geq 3$ .	0/57 (0)

Tabela 21. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły przeciwciała powstałe podczas leczenia.

Punkt końcowy	OKR SC	OKR IV/SC <sup>a</sup>	RR [95%CI] <sup>b</sup>	RD [95% CI] <sup>b</sup>	p	
	n/N (%)	n/N (%)				
Występowanie przeciwciał przeciwko OKR	Baseline	1/117 (0,9)	1/116 (0,9)	0,99 [0,06; 15,66]	RD = -0,00 [-0,02; 0,02]	bd
	24. tydzień	bd (0)	bd (0)	nd	nd	nd
Występowanie przeciwciał przeciwko rHuPH20	Baseline	3/52 (5,8)	4/62 (6,5)	0,89 [0,21; 3,82]	RD = -0,01 [-0,09; 0,08]	bd
	24. tydzień	bd (0)	bd (0)	nd	nd	nd

Punkt odcięcia zbierania danych: 10.03.2023 r.

a) Przez pierwsze 24 tygodnie leczenia pacjenci otrzymywali OKR IV, a następnie wszyscy pacjenci byli leczeni OKR SC.

b) Obliczenia wioskodawcy.

## OCARINA I

Zdarzenia niepożądane ogółem w trakcie leczenia OKR SC w dawce 920 mg, wystąpiły u 83,3% pacjentów. Nie obserwowano ciężkich AE, ani AE prowadzących do zgonu. Reakcje związane z podskórnym podaniem leku (IR) wystąpiły u 50% pacjentów, wszystkie IR miały zasięg miejscowy.

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia okrelizumabem SC w dawce 920 mg (OCARINA I)

Punkt końcowy	OKR SC
	n/N (%)
AE ogółem	5/6 (83,3)
AE związane z leczeniem	3/6 (50,0)
AE prowadzące do utraty z badania	0/6 (0)
AE prowadzące do przerwania leczenia	0/6 (0)
SAE ogółem	0/6 (0)
Zgon	0/6 (0)
Zakażenia	2/6 (33,3)
Zakażenia o ciężkim przebiegu	0/6 (0)
IR	3/6 (50,0)
IR miejscowe	3/6 (50,0)
IR systemowe	0/6 (0)
Reakcje anafilaktyczne	0/6 (0)
Nadwrażliwość	0/6 (0)

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań.

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

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania okrelizumabu (OKR) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Na stronach URPL, EMA i MHRA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla okrelizumabu.

W poniższej tabeli przedstawiono informacji o możliwości wystąpienia ryzyka związanego ze stosowaniem OKR zidentyfikowanego w systemie FAERS (ang. FDA Adverse Event Reporting System).

**Tabela 23. Zestawienie odnalezionych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania okrelizumabu**

Data	Treść komunikatu
lipiec–wrzesień 2023	Ryzyko uszkodzenia funkcji wątroby w następstwie leczenia jest przedmiotem oceny FDA.
lipiec–wrzesień 2022	Ryzyko infekcji i ryzyko piodermii zgorzelinowej jest przedmiotem oceny FDA.
styczeń–marzec 2022	Ryzyko postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej jest przedmiotem oceny FDA.
lipiec–wrzesień 2021	Ryzyko wystąpienia zawału serca jest przedmiotem oceny FDA.
styczeń–marzec 2021	Ryzyko wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia okrężnicy jest przedmiotem oceny FDA.
kwiecień–czerwiec 2020	Ryzyko reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B jest przedmiotem oceny FDA.
październik–grudzień 2019	Ryzyko ciężkiego zakażenia wirusem opryszczki jest przedmiotem oceny FDA.
lipiec–wrzesień 2018	W styczniu 2020 roku zaktualizowano ChPL produktu leczniczego Ocrevus w zakresie ostrzeżenia związanego z ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

#### WHO

W bazach danych VigiBase odnaleziono następujące informacje: od czasu zgłoszenia pierwszego zdarzenia niepożądanego po zastosowaniu okrelizumabu (rok 2008) zareportowano 41 873 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Najczęściej raportowano epizody należące do grup: infekcje i infestacje oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Ocrevus (dane na dzień 16.06.2024) [vigiaccess.org].**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiBase
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 253
Zaburzenia serca	1 226

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiBase
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	79
Zaburzenia słuchu i błędnika	932
Zaburzenia endokrynologiczne	198
Zaburzenia wzroku/oka	1 424
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4 117
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	12 684
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	343
Zaburzenia układu immunologicznego	1 608
Infekcje i infestacje	16 825
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	6 583
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	6 051
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 088
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4 474
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 490
Zaburzenia układu nerwowego	10 664
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	351
Problemy z produktem	88
Zaburzenia psychiczne	2 822
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 468
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	579
Zaburzenia układu oddechowego	5 315
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5 467
Okoliczności społeczne	357
Procedury chirurgiczne i medyczne	241
Zaburzenia naczyniowe	2 002

## ChPL

### Reakcje na wstrzyknięcie (IR)

Leczenie okrelizumabem w postaci podskórnej wiąże się z występowaniem IR, które mogą być związane z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów reakcji chemicznych. Lekarze powinni uprzedzić pacjentów, że IR mogą wystąpić podczas podania leku lub w ciągu 24 godzin po podaniu. Objawy IR częściej zgłaszano po pierwszym wstrzyknięciu. IR mogą być reakcjami miejscowymi lub ogólnoustrojowymi. Częste objawy miejscowych IR występujących w miejscu wstrzyknięcia obejmują rumień, ból, obrzęk i świąd. Częste objawy ogólnoustrojowych IR obejmują ból głowy i nudności.

Krótko przed wstrzyknięciem pacjenci powinni otrzymać premedykację, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia IR. Pacjenci powinni pozostawać pod obserwacją przez co najmniej jedną godzinę po podaniu początkowej dawki produktu leczniczego pod kątem wszelkich objawów ciężkiej IR. W czasie podania pierwszej dawki produktu leczniczego należy zapewnić dostęp do odpowiednich środków leczenia ciężkich IR, reakcji nadwrażliwości i (lub) reakcji anafilaktycznych. W przypadku kolejnych dawek, potrzeba monitorowania pacjenta po wstrzyknięciu zależy od decyzji lekarza prowadzącego. W przypadku wystąpienia IR można zastosować leczenie objawowe.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy IR zagrażającej życiu, wstrzyknięcie należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien otrzymać odpowiednie leczenie. U tych pacjentów należy definitywnie zakończyć leczenie okrelizumabem.

Jeśli u pacjenta wystąpi IR o nasileniu ciężkim, wstrzyknięcie należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien otrzymać leczenie objawowe. Wstrzyknięcie należy dokończyć dopiero po ustąpieniu wszystkich objawów.

#### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Najważniejszymi i najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z wlewem (34,3%, 40,1% odpowiednio w RMS i PPMS) oraz zakażenia (58,5%, 72,2% odpowiednio w RMS i PPMS).

Obserwowany profil bezpieczeństwa stosowania produktu Ocrevus roztwór do wstrzykiwań był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa okrelizumabu podawanego dożylnie, z wyjątkiem bardzo częstego działania niepożądanego IR.

### **4.3. Komentarz Agencji**

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 2 badania kliniczne: OCARINA I i II.

W badaniu OCARINA II, które stanowiło podstawę do rejestracji ocenianej technologii medycznej, potwierdzono hipotezę non-inferiority postaci podskórnej względem postaci do wlewu dożylnego (na podstawie wyników dla pierwszorzędnego PK: AUC do tygodnia 12). Dostępne wyniki badania OCARINA II dla pozostałych ocenianych PK wskazują, iż leczenie okrelizumabem SC w czasie 48 tygodni prowadzi do niemal całkowitego zahamowania aktywności MS w ocenie klinicznej, tj. brak rzutów choroby oraz aktywności radiologicznej – brak nowych zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie oraz nowych i/lub powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych w badaniu obrazowym MRI mózgu.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa wykazano IS częstsze wyższe ryzyko wystąpienia AE ogółem w grupie otrzymującej okrelizumab SC, niż w grupie leczonej okrelizumabem IV. Było to spowodowane częstym występowaniem reakcji na wstrzyknięcie podskórne. Zdarzenia te występowały w I i II stopniu nasilenia.

Nie odnaleziono badań praktyki klinicznej oraz wtórnych, oceniających Ocrevus w postaci podskórnej.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania terapii okrelizumabem podawanym podskórnie (SC, ang. subcutaneous) w I i II linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) oraz dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS), zgodnie z obowiązującymi kryteriami kwalifikacji do leczenia okrelizumabem w ramach programu lekowego (PL) B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.

##### Porównywane interwencje

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie stosowania okrelizumabu w iniekcji podskórnej (SC) z okrelizumabem w infuzji dożylniej (IV).

Ocena doboru komparatora przedstawiona została w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.

##### Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Ze względu na wysokość kosztów premedykacji ponoszonych przez pacjentów, wyniki z perspektywy NFZ i pacjentów przedstawiono jedynie w ramach analizy wrażliwości.

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (ang. cost-minimization analysis, CMA).

##### Model analizy

Model wykorzystany w AE wnioskodawcy został przygotowany w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel. Model umożliwi wyznaczenie całkowitych kosztów rocznej terapii okrelizumabem podawanym w iniekcji podskórnej (SC) oraz w infuzji dożylniej (IV). Wnioskodawca na podstawie wyników analizy klinicznej założył brak różnic w efektywności porównywanych terapii, w związku z czym model uwzględnia jedynie koszty stosowania porównywanych terapii.

##### Uwagi analityków:

W badaniu OCARINA II przedstawionym w AKL wnioskodawcy nie testowano hipotezy „equivalence”, tym samym formalnie twierdzenie o równoważności jest nieuzasadnione. Zgodnie z wytycznymi EMA marginesy równoważności muszą być zdefiniowane przed rozpoczęciem badania, aby uniknąć stronniczości i zapewnić wiarygodność wyników. Zmiana celu badania z non-inferiority na equivalence po zakończeniu badania nie jest akceptowalna, ponieważ może prowadzić do stronniczości w interpretacji wyników („Guideline On The Choice Of The Non-Inferiority Margin”).

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badań OCARINA I i OCARINA II. Badanie OCARINA II zostało zaprojektowane jako badanie non-inferiority mające na celu porównanie 920 mg okrelizumabu podawanego podskórnie (SC) z 600 mg (2x300 mg) okrelizumabu podawanego dożylnie (IV) na podstawie wartości AUC (Area Under the Curve) w surowicy w tygodniach 1-12. Wyniki zaprezentowane w EMA (EPAR - Assessment report - Variation: EMA/CHMP/171408/2024) pokazują, że średni stosunek analizy przewidywanych wartości AUC modelu OCARINA II w tygodniach 1-12 wynosi 1,2851 z 90% przedziałem ufności (CI) od 1,2258 do 1,3473. GMR (Geometric mean ratio) dla AUC jest większy niż 0,8, co spełnia jednostronne kryteria non-inferiority określone w SAP (Statistical Analysis Plan). Wyniki pokazują nominalnie istotną różnicę między dwoma terapiami oraz że ekspozycja na okrelizumab SC 920 mg, wyrażona jako AUC, jest wyższa niż dla zatwierdzonego okrelizumabu IV 600 mg.

Dodatkowo według wytycznych EMA w badaniach równoważności standardem jest stosowanie dwustronnego przedziału ufności dla oceny, czy średnie wartości parametrów farmakokinetycznych dwóch formułacji są wystarczająco zbliżone. W związku z powyższym bez wcześniej zdefiniowanego marginesu równoważności w przedziale od  $-\Delta$  do  $+\Delta$  oraz tylko jednostronne odniesienie się do parametru farmakokinetycznego („gdy dolna granica dwustronnego 90% przedziału ufności wynosi  $>0,8$ ”), nie upoważnia do stwierdzenia równoważności.

Oczekuje się, że nie gorsza ekspozycja na okrelizumab w formułacji SC w porównaniu do formułacji IV przełoży się na porównywalne wyniki skuteczności, zgodnie z zasadą mostkowania farmakokinetycznego „principle of PK bridging”. Należy jednak podkreślić, że badanie OCARINA II nie zostało specjalnie zaprojektowane ani zasilone, aby formalnie testować skuteczność okrelizumabu SC w porównaniu do okrelizumabu IV.

Do badania włączono wtórne i eksploracyjne punkty końcowe odnoszące się do skuteczności leczenia, aby ocenić i zbadać efekty okrelizumabu SC w porównaniu do okrelizumabu IV u pacjentów z SM. Analiza wyników dla tych punktów końcowych, zdaniem EMA nie budzi obaw o jakąkolwiek nierównowagę między grupami. Dodatkowo, według EMA, analiza ekspozycji i bezpieczeństwa („exposure-safety analysis”) potwierdza, że zwiększona ekspozycja obserwowana dla formułacji podskórnej (SC) nie przekłada się na gorszy profil bezpieczeństwa.

Należy jednak pamiętać, że dane dotyczące skuteczności z wtórnych i eksploracyjnych punktów końcowych powinny być traktowane wyłącznie pomocniczo. Ponadto, dane dotyczące długoterminowej skuteczności okrelizumabu SC nie są dostępne, co uniemożliwia ocenę trwałości skuteczności lub tolerancji.

### **Horyzont czasowy**

W AE przyjęto roczny horyzont czasowy.

## **5.1.2. Dane wejściowe do modelu**

### **Skuteczność kliniczna**

Wnioskodawca założył brak istotnych różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami.

### **Uwzględnione koszty**

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następującą kategorię kosztów:

- koszty leków (okrelizumab SC i IV),
- koszty podania,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty premedykacji przy podawaniu okrelizumabu SC (deksametazon, desloratadyna) i okrelizumabu IV (metyloprednizolon, desloratadyna).

### **Dyskontowanie**

W modelu nie uwzględniono dyskontowania kosztów, ze względu na roczny horyzont analizy.

Tabela 25. Parametry i założenia podstawowej AE wnioskodawcy

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)				Źródło
Populacja – odsetki pacjentów leczonych okrelizumabem	I linia RRMS		[redacted]		BIA wnioskodawcy
	II linia RRMS		[redacted]		
	PPMS		[redacted]		
Dawkowanie okrelizumabu	Postać	Dawka	Schemat dawkowania		Chpl Ocrevus
	SC	920 mg	920 mg co 6 miesięcy		
	IV	300 mg	600 mg co 6 miesięcy (pierwsza dawka podawana w dwóch podaniach po 300 mg w odstępie 14 dni)		
Cena produktu Ocrevus (920 mg) SC	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	AE wnioskodawcy
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Cena produktu Ocrevus (300 mg)	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2024-09-18
	20 833 zł	22 499,64 zł	23 849,62 zł	23 849,62 zł	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	AE wnioskodawcy
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	AE wnioskodawcy
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Tryb podania	Forma leku	Tryb podania		AE wnioskodawcy	
		Hospitalizacja	Ambulatorium		
	Ocrevus SC	[redacted]	[redacted]		
Ocrevus IV	[redacted]	[redacted]			
Koszty podania leku	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Koszt punktu	Koszt świadczenia	AE wnioskodawcy
	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,7 zł	184,08 zł	



Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło	
	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,7 zł	828,36 zł	
<b>Koszt premedykacji</b>				AE wnioskodawcy	
<b>Koszty monitorowania leczenia</b>	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Koszt punktu	Koszt świadczenia	AE wnioskodawcy
	Diagnostyka w programie leczenia chorych na stwardnienie rozsiane	1 671	1,7 zł	2 843,91 zł	

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki dla perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) zostały przedstawione w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej z RSS

Kategoria kosztu	Okrelizumab SC	Okrelizumab IV	Koszty inkrementalne Okrelizumab SC vs Okrelizumab IV
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty premedykacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej bez RSS

Kategoria kosztu	Okrelizumab SC	Okrelizumab IV	Koszty inkrementalne Okrelizumab SC vs Okrelizumab IV
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty premedykacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	149 959 zł	47 281 zł	102 677 zł

[REDACTED] w wariantcie bez RSS stosowanie okrelizumabu podawanego podskórnie w miejsce okrelizumabu podawanego w infuzji dożylniej jest droższe o 102 677 zł.

### Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wyznaczył progową cenę zbytu netto dla ocenianego produktu leczniczego, przy której różnica kosztów stosowania porównywanych interwencji jest równa zero. Progowa cena zbytu netto dla okrelizumabu 920 mg SC wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED]

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej (okrelizumabu SC vs. okrelizumabu IV) **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (w ramach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono badania RCT, w którym wykazano przewagę wnioskowanej technologii medycznej nad refundowanym komparatorem).

Cena zbytu netto produktu leczniczego Ocrevus (920 mg) skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, wynosi [REDACTED]

## 5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał jednokierunkową analizę wrażliwości. Przeprowadzono ją w wariantach z uwzględnieniem wariantu z RSS lub bez RSS. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca przeanalizował wpływ zmian następujących parametrów na wyniki:

- horyzont analizy (2-letni),
- perspektywy analizy (NFZ + pacjent),
- [REDACTED]
- schemat podawania okrelizumabu IV - pierwsza dawka OKR IV podawana w dwóch wlewach,
- koszt premedykacji okrelizumabu IV – koszty premedykacji w przypadku podania w ramach hospitalizacji doliczone dodatkowo,
- odsetki podania w ramach opieki ambulatoryjnej oraz hospitalizacji.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

**Tabela 28. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania okrelizumabu SC i okrelizumabu IV – z uwzględnieniem RSS**

Scenariusz	Koszty – okrelizumab SC	Koszty – okrelizumab IV	Koszty inkrementalne
Podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2-letni horyzont analizy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
perspektywa NFZ + pacjent	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
schemat podawania okrelizumabu IV - pierwsza dawka podawana w dwóch wlewach	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszt premedykacji dla okrelizumabu IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
odsetki podania (100% podań okrelizumabu SC w ramach opieki ambulatoryjnej 100% podań okrelizumabu IV w ramach hospitalizacji)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
odsetki podania ([REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości w wariancie [REDACTED]

Zmiana poszczególnych parametrów nie wpłynęła w sposób istotny na wnioskowanie, co wynika między innymi z jednakowych kosztów okrelizumabu SC i okrelizumabu IV [REDACTED]

W niniejszym opracowaniu odstępiono od prezentowania wyników analizy wrażliwości nie uwzględniających RSS. Wynika to z faktu, że wariant ten tylko dla [REDACTED]. Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu nie uwzględniającego RSS zostały zaprezentowane w aneksie A do AE wnioskodawcy.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Nd/NIE	Wnioskodawca analizę ekonomiczną przeprowadził w formie analizy minimalizacji kosztów z uwagi na brak istotnych różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wytoczne AOTMiT dopuszczają przedstawienie analizy minimalizacji w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie. Formalnie wyniki AKL wnioskodawcy nie upoważniają do stwierdzenia równoważności porównywalnych terapii, dodatkowo istnieje niepewność co do założenia o braku istotnych klinicznie różnic - „5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy – Uwagi analityków” oraz „5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono analizę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Roczny horyzont czasowy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	AE wnioskodawcy uwzględnia tylko dane kosztowe.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd	Horyzont czasowy AE nie przekracza 1 roku, w związku z czym koszty nie są dyskontowane.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Model ekonomiczny uwzględnia tylko dane kosztowe, założono brak różnicy w efektach zdrowotnych
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

#### Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „Analizę minimalizacji kosztów dla porównania ocenianych interwencji przeprowadzono przy uwzględnieniu wyników analizy klinicznej opracowanej uprzednio dla rozważanego problemu zdrowotnego. W związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej są też ograniczeniami niniejszej analizy.

- Koszty podania określono przy założeniu 2 podań leku na rok zarówno dla OKR SC i OKR IV. W rzeczywistości w przypadku części pacjentów, tj. nowych pacjentów rozpoczynających leczenie OKR, zastosowanie OKR IV wiąże się z koniecznością przeprowadzenia 3 podań w pierwszym roku terapii.

Przyjęte podejście jest założeniem konserwatywnym, a jego wpływ na wyniki przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

- Założono, że podania OKR IV i OKR SC odbywają się (będą się odbywać) zarówno w ramach wizyt ambulatoryjnych, jak i hospitalizacji. Tryb podania będzie się różnił między ośrodkami, zatem precyzyjne określenie odsetków pacjentów leczonych w tych trybach jest trudne. Niemniej jednak, jako że forma podskórna umożliwia wygodniejsze podanie leku i krótszy pobyt w ośrodku, zatem odsetek podań w ramach ambulatorium będzie wyższy w przypadku OKR SC.

W analizie wrażliwości testowano skrajne warianty w celu oceny przyjętego założenia na wyniki”.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę minimalizacji kosztów, powołując się na brak istotnych różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami.

W AKL wnioskodawcy twierdzenie o braku istotnych różnic w zakresie efektywności klinicznej oparto na wynikach badania OCARINA II. Należy podkreślić, że badanie OCARINA II nie zostało zaprojektowane, aby formalnie testować nie gorszą/ lepszą skuteczność ocrelizumabu SC w porównaniu do ocrelizumabu IV. To znaczy, że jeśli zaobserwowaliśmy brak istotnych różnic w efektach klinicznych nie oznacza to, że te różnice nie występują w rzeczywistości („absence of evidence is not evidence of absence”) zwłaszcza jeśli jako dowód wskazuje się badanie kliniczne OCARINA II, które nie było do tego zaprojektowane. Dodatkowo, o ile w badaniu nie zaobserwowano istotnych różnic w efektywności klinicznej, to zaobserwowano istotne różnice w bezpieczeństwie. W AKL wnioskodawcy wskazano na istotnie częstsze występowanie reakcji na wstrzyknięcie podskórne (IR, ang. injection reaction) o łagodnym (71,9%) lub umiarkowanym (28,1%) nasileniu w grupie otrzymującej okrelizumab SC. Wydaje się, że w powyższej sytuacji założenie o „przynajmniej równoważności porównywanych terapii” jest obciążone niepewnością.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów”.

Podsumowując w ramach analizy podstawowej przeprowadzenie samej analizy minimalizacji kosztów wydaje się nieuzasadnione, w sytuacji niepewności co do założenia o równorzędności klinicznej i/lub braku istotnych klinicznie różnic, zasadne byłoby przeprowadzenie analizy kosztów użyteczności lub przynajmniej uwzględnienia kosztów związanych z wystąpieniem reakcji na wstrzyknięcie w ramach analizy wrażliwości.

W przypadku analizy minimalizacji kosztów uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

W sytuacji, w której wnioskodawca dysponuje wiarygodnymi danymi za cały okres refundacji okrelizumabu IV, wykorzystanie danych fragmentarycznych jest niezrozumiałe i obniża wiarygodność uzyskanych na tej podstawie wartości.

Szacując koszty podania okrelizumabu w obu postaciach nie uwzględniono świadczenia „przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod: 5.08.07.0000026), które zgodnie z zapisami zarządzenia Nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2024 r. przypisane jest do programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane”. Wycena tego świadczenia w porównaniu do standardowego świadczenia związanego z kosztami podania leku „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod: 5.08.07.0000004) jest trzykrotnie wyższe (324,48 pkt. vs. 108,16).

W ramach analizy wrażliwości testowano większość niepewnych parametrów modelu. Istnieje konieczność przetestowania niepewności w zakresie przyjętego w modelu założenia o równorzędności klinicznej i/lub braku istotnych klinicznie różnic.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie dla poszczególnych parametrów skrajnych wartości parametrów, sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie zidentyfikowane błędy wykryte podczas walidacji w zostały poprawione.

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania nie odnaleziono odpowiednich do porównania analiz ekonomicznych, w związku z czym nie przeprowadzono walidacji konwergencji.

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją). Ze względu na uproszczony charakter analizy (analiza CMA w rocznym horyzoncie) wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z brakiem uwzględnienia świadczenia „przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod: 5.08.07.0000026) przy szacowaniu kosztów podania okrelizumabu, przeprowadzono obliczenia własne.

Przy obliczeniach wykorzystano opracowanie „Wpływ świadczenia na leczenie w programie lekowym. Przyjęcie ambulatoryjne raz na 3 miesiące – potencjalny wpływ na realizację programu lekowego. HTA Consulting 2024”. Na potrzeby obliczeń założono, rozkład świadczeń ambulatoryjnych (świadczenia 5.08.07.0000026 – 90% i 5.08.07.0000004 10%) oraz udział hospitalizacji i świadczeń ambulatoryjnych dla okrelizumabu IV (80%:20%).

Poniżej przedstawiono wyniki obliczeń własnych dla perspektywy płatnika publicznego i z RSS.

Tabela 30. Wyniki obliczeń własnych z RSS

Kategoria kosztu	Okrelizumab SC	Okrelizumab IV	Koszty inkrementalne Okrelizumab SC vs Okrelizumab IV
Koszty leków			
Koszty premedykacji			
Koszty podania			
Koszty monitorowania			
Łącznie			

## 5.4. Komentarz Agencji

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) w celu oceny opłacalności stosowania terapii okrelizumabem podawanym podskórnie w porównaniu do terapii okrelizumabem podawanym w infuzji dożylniej w I i II linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) oraz dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS) w ramach programu lekowego: B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.

Wnioskodawca na podstawie wyników analizy klinicznej założył brak różnic w efektywności porównywanych terapii, w związku z czym model uwzględnia jedynie koszty stosowania porównywanych terapii.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie okrelizumabu podawanego podskórnie w miejsce okrelizumabu podawanego w infuzji dożylniej w wariancie z RSS [redacted] w wariancie bez RSS stosowanie okrelizumabu podawanego podskórnie w miejsce okrelizumabu podawanego w infuzji dożylniej jest droższe o 102 677 zł.

Cena zbytu netto dla okrelizumabu (920 mg, SC), przy której koszt stosowania leku wnioskowanego nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, wynosi [redacted].

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości [redacted]

Wnioskodawca nie przetestował niepewności w zakresie przyjętego w modelu założenia o równorzędności klinicznej i/lub braku istotnych klinicznie różnic.



## 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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było: „określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych okrelizumabu (Ocrevus) podawanego podskórnym (SC, ang. *subcutaneous*) w I i II linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) oraz dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS, ang. *primary progressive multiple sclerosis*), zgodnie z obowiązującymi kryteriami kwalifikacji do leczenia okrelizumabem w ramach programu lekowego (PL) B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Wyniki z perspektywy wspólnej przedstawiono jako wariant analizy wrażliwości.

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2025-2026.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania OKR w postaci podskórnej.

W scenariuszu nowym założono dodanie do refundacji OKR w postaci podskórnej we wnioskowanym wskazaniu. Pacjenci z populacji docelowej są do niego stopniowo włączani i przejmują udziały terapii OKR w postaci dożylniej.

W obu scenariuszach analizowano 3 warianty: podstawowy, minimalny oraz maksymalny. Warianty różniły się liczebnością populacji.

W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości m.in. dla parametrów: liczba pacjentów z PPMS, udziały OKR, podział udziałów OKR na OKR SC i OKR IV, koszty podania.

W AWB wnioskodawcy przedstawiono wyniki w wariantach z i bez uwzględnienia RSS.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wnioskodawca oszacował wielkość 3 subpopulacji pacjentów: pacjentów z RRMS, leczonych lekami pierwszego rzutu (RRMS 1L), pacjentów z RRMS, leczonych lekami drugiego rzutu (RRMS 2L) oraz pacjentów z PPMS.

Wielkość subpopulacji RRMS 1L oszacowano na podstawie danych NFZ – przeprowadzono prognozę liczby nowych pacjentów w latach 2024-2026. W oparciu o liczby nowych pacjentów i oszacowany odsetek pacjentów przerywających leczenie (4,6% rocznie; wyznaczono na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ) przeprowadzono prognozę łącznej liczby leczonych pacjentów w latach 2024-2026. Na podstawie badania OPH oszacowano liczbę pacjentów zmieniających lek ( ) rocznie).

Wielkość subpopulacji RRMS 2L oraz PPMS oszacowano na podstawie historycznych liczb nowych pacjentów w ramach dawnego PL B.46 w kolejnych latach - suma PPMS, RRMS 2L i RRMS RES (ciężka, szybko rozwijająca się postać stwardnienia rozsianego, ang. *Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis*). Liczbę pacjentów z PPMS w latach 2019-2023 oszacowano na podstawie danych NFZ oraz danych od wnioskodawcy (otrzymane od NFZ informacje dot. liczby zrefundowanych opakowań OKR w poszczególnych wskazaniach w IV kwartale 2023 r.), a następnie uwzględniając dane epidemiologiczne dot. zapadalności i odsetka pacjentów przerywających leczenie ( ) wykonano prognozę liczby pacjentów z PPMS w PL w latach 2024-2026. W celu określenia udziałów w subpopulacji RRMS 2L oszacowano udziały tej subpopulacji oraz subpopulacji RRMS RES wśród

pacjentów leczonych w programie lekowym. [REDACTED]

Dalsze oszacowanie dla RRMS 2L polegało na wykonaniu prognozy liczby nowych pacjentów z subpopulacji RRMS 2L w latach 2024-2026 przy uwzględnieniu odsetka pacjentów zmieniających leczenie z pierwszej linii RRMS na drugą linię RRMS ([REDACTED]), wykorzystując dane NFZ. Następnie w oparciu o Statystyki NFZ określono liczbę pacjentów oraz odsetek przerywania leczenia w tej subpopulacji (3,4% rocznie). W oparciu o wyniki badania OPH określono liczbę pacjentów zmieniających lek w subpopulacji RRMS 2L ([REDACTED] rocznie).

### Udziały

Tabela 31. Zmiana udziałów terapii uwzględnionych w analizie

Lek	Udziały		
	Udział		
	RRMS 1L	RRMS 2L	PPMS
Nowi pacjenci na OKR			
OKR IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
OKR SC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci kontynuujący terapię OKR			
OKR IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
OKR SC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry kosztowe, różnicujące porównywane technologie:

- koszty okrelizumabu,
- koszty pozostałych leków,
- koszty podania, monitorowania i premedykacji.

Koszty uwzględnione w AWB wnioskodawcy zostały przedstawione w rozdz. 5.1.2.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
OKR, w tym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• OKR SC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• OKR IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Podanie OKR	■	■	■	■
Premedykacja OKR	■	■	■	■
Monitorowanie OKR	■	■	■	■
Pozostałe leki	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
OKR, w tym	■	■	■	■
• OKR SC	■	■	■	■
• OKR IV	■	■	■	■
Podanie OKR	■	■	■	■
Premedykacja OKR	■	■	■	■
Monitorowanie OKR	■	■	■	■
Pozostałe leki	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
OKR, w tym	■	■	■	■
• OKR SC	■	■	■	■
• OKR IV	■	■	■	■
Podanie OKR	■	■	■	■
Premedykacja OKR	■	■	■	■
Monitorowanie OKR	■	■	■	■
Pozostałe leki	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	235,0	322,0	■	■

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego związane z leczeniem populacji docelowej wyniosą ■ w I i II roku horyzontu czasowego.

W scenariuszu nowym **z RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą ■ odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku OKR SC we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą ■ odpowiednio w I i II roku.

W scenariuszu nowym **bez RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą ■ odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku OKR SC we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 235,1 mln PLN i 322,1 mln PLN odpowiednio w I i II roku.

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

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy – zgodnie z wytycznymi HTA 2016.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

#### Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „Głównym źródłem danych dla oszacowania liczebności populacji docelowej były dane NFZ. Ze względu na częste zmiany w programach lekowych dla MS, w tym w szczególności połączenie programów B.29 i B.46 w listopadzie 2022 r., złagodzenie kryteriów przejścia z RRMS 1L do RRMS 2L i objęcie refundacją OKR w RRMS 1L, a także ze względu na potencjalne anomalie w danych z lat 2020-21 spowodowane pandemią COVID-19, oszacowanie populacji w oparciu o dane historyczne wiązało się z koniecznością przyjęcia szeregu założeń oraz uwzględnienia, jako dodatkowego źródła, badania OPH (...)”



- „W ramach oszacowania liczebności populacji uwzględniono m.in. odsetek przerywania leczenia w RRMS 1L i odsetek pacjentów przechodzących z RRMS 1L do RRMS 2L. Odsetki te określono w oparciu o dane historyczne, które nie obejmują zmian w programach lekowych potencjalnie wpływających na wartość tych odsetków. (...)”
- „W analizie przyjęto odsetek przerywania OKR na poziomie z 2021 r. (najnowsze dostępne dane). Odsetek ten odnosi się łącznie do pacjentów z RRMS leczonych OKR w RRMS 2L i PPMS. W niniejszej analizie założono, że jest on na jednakowym poziomie w obu wymienionych populacjach. Ponadto założono, że odsetek będzie jednakowy również w przypadku leczenia OKR pacjentów z RRMS 1L.”
- „Udziały OKR w populacji docelowej określono na podstawie wyników badania OPH oddzielnie dla każdej subpopulacji i oddzielnie dla pacjentów nowych i zmieniających lek. Dane NFZ nie są raportowane na tak wysokim poziomie szczegółowości, aby umożliwić określenie udziałów OKR w wymienionych grupach. (...)”

- „Objęcie refundacją OKR w RRMS 1L od lipca 2023 r. skutkować będzie najpewniej zmniejszeniem liczby pacjentów leczonych OKR w RRMS 2L. Aktualnie dostępne dane nie pozwalają jednak na określenie poziomu tego wpływu. W konsekwencji w analizie nie uwzględniono zmniejszenia liczby pacjentów na OKR w RRMS 2L (...)”
- „Wydatki w populacji docelowej na pacjentów leczonych lekami innymi niż OKR oszacowano uwzględniając wyłącznie koszty leków (obliczone w sposób uproszczony). (...)”

### 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.

W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

W związku z faktem, że wszystkie koszty oszacowane w analizie wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach opisanych w AE, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszej AWA BIA.

Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak uwzględnienia kosztów zdarzeń niepożądanych, Do oszacowania odsetka pacjentów leczonych okrelizumabem w poszczególnych wskazaniach (tj. RRMS 1L, RRMS 2L i PPMS), ze względu

W sytuacji, w której wnioskodawca dysponuje wiarygodnymi danymi za cały okres refundacji okrelizumabu IV, wykorzystanie danych fragmentarycznych jest niezrozumiałe i obniża wiarygodność uzyskanych na tej podstawie wartości.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (rozdz. A.1 i A.2.3 AWB wnioskodawcy). Testowano zmienność m.in. dla parametrów:

- Liczba nowych pacjentów w PPMS
- Udziały OKR – wariant minimalny i maksymalny,
- Udziały OKR SC – wariant minimalny i maksymalny,
- Koszty podania: OKR SC 100% podań ambulatoryjnie, OKR IV 0% podań ambulatoryjnie,
- Koszty podania: OKR SC

Szczegółowe założenia i wyniki (z RSS) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35. Zestawienie przykładowych zmiennych testowanych w ramach analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy wariant z RSS**

Wariant	Wynik BIA [mln PLN]		Zmiana względem wariantu podstawowego [%]	
	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
<u>Analiza podstawowa</u> (wariant prawdopodobny)	■	■	■	■
<u>Wariant C1.</u>	■	■	■	■
<u>Wariant E1.</u> Udziały OKR – wariant minimalny	■	■	■	■
<u>Wariant E2.</u> Udziały OKR – wariant maksymalny	■	■	■	■

Wariant	Wynik BIA [mln PLN]		Zmiana względem wariantu podstawowego [%]	
	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
<u>Wariant F1.</u> Udziały OKR SC – wariant minimalny	■	■	■	■
<u>Wariant F2.</u> Udziały OKR SC – wariant maksymalny	■	■	■	■
<u>Wariant I1.</u> Koszty podania: OKR SC 100% podań ambulatoryjnie, OKR IV 0% podań ambulatoryjnie	■	■	■	■
<u>Wariant I2.</u> ██████████ ██████████ ██████████	■	■	■	■

W tabeli przedstawiono zmienne, które najbardziej wpłynęły na analizę (z uwzględnieniem RSS). ██████████  
██████████  
██████████  
██████████

### 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 wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) stosowanego podskórnym, w I i II linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego oraz dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, uwzględniając zaproponowany RSS, będzie wiązało się z ██████████

Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak uwzględnienia kosztów zdarzeń niepożądanych, Do oszacowania odsetka pacjentów leczonych okrelizumabem w poszczególnych wskazaniach (tj. RRMS 1L, RRMS 2L i PPMS), ze względu na ██████████

W sytuacji, w której wnioskodawca dysponuje wiarygodnymi danymi za cały okres refundacji okrelizumabu IV, wykorzystanie danych fragmentarycznych jest niezrozumiałe i obniża wiarygodność uzyskanych na tej podstawie wartości.

## **7. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Agencja nie zgłasza uwag do zapisów programu lekowego.



## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ocrevus SC (okrelizumab do podania podskórnego) we wnioskowanym wskazaniu, 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 30.12.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Ocrevus, ocrelizumab. Nie odnaleziono rekomendacji finansowych zagranicznych agencji HTA dla okrelizumabu w postaci podskórnej. Powyższe może być spowodowane niedawną datą rejestracji okrelizumabu w postaci podskórnej w EMA (20 czerwca 2024 roku).

Okrelizumab w postaci dożylniej, zarejestrowanej w 2018 roku, otrzymał pozytywną rekomendację z agencji HTA m.in. z następujących krajów: Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Niemiec (IQWiG), Francji (HAS) i Kanady (CADTH).

Rekomendacje w większości dotyczyły populacji pacjentów z RRMS i PPMS (z wyjątkiem rekomendacji PBAC dla populacji pacjentów z PPMS). Rekomendacje, z wyjątkiem wydanej przez australijską PBAC, odnoszą się do dorosłych z aktywną chorobą definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych. Populację w dokumencie PBAC stanowią dorośli z PPMS, którzy doświadczyli  $\geq 2$  udokumentowanych ataków dysfunkcji neurologicznej uznanych za związane z MS w ciągu ostatnich 2 lat. Rekomendacje NICE i SMC dotyczące populacji pacjentów z RRMS, ograniczone są do chorych, u których alemtuzumab jest przeciwwskazany lub nieodpowiedni. Kanadyjska CADTH wydała pozytywną rekomendację pod warunkiem zagwarantowania pacjentowi opieki specjalisty z doświadczeniem w obszarze MS oraz redukcji ceny leku.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	1) Leczenie dorosłych pacjentów z rzutowo – remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, 2) Leczenie dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego	NIE
Belgia	NIE	nd	nd
Bułgaria	NIE	nd	nd
Chorwacja	TAK	1) Leczenie dorosłych pacjentów z rzutowo – remisyjną postacią stwardnienia rozsianego	NIE
Cypr	Brak informacji	nd	nd
Czechy	NIE	nd	nd
Dania	TAK	1) Leczenie dorosłych pacjentów z rzutowo – remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, 2) Leczenie dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego	NIE
Estonia	TAK	1) Leczenie dorosłych pacjentów z rzutowo – remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, 2) Leczenie dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego	NIE
Finlandia	NIE	nd	nd
Francja	NIE	nd	nd
Grecja	NIE	nd	nd
Hiszpania	NIE	nd	nd
Irlandia	NIE	nd	nd
Islandia	NIE	nd	nd
Królestwo Niderlandów	NIE	nd	nd
Liechtenstein	NIE	nd	nd
Litwa	NIE	nd	nd
Luksemburg	NIE	nd	nd
Łotwa	NIE	nd	nd
Malta	NIE	nd	nd
Niemcy	TAK	1) Leczenie dorosłych pacjentów z rzutowo – remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, 2) Leczenie dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego	NIE
Norwegia	NIE	nd	nd
Portugalia	NIE	nd	nd
Rumunia	NIE	nd	nd
Słowacja	NIE	nd	nd
Słowenia	NIE	nd	nd
Szwajcaria	NIE	nd	nd

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwecja	TAK	1) Leczenie dorosłych pacjentów z rzutowo – remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, 2) Leczenie dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego	TAK
Węgry	NIE	nd	nd
Włochy	NIE	nd	nd

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ocrevus SC jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 1 z krajów są stosowane instrumenty podziału ryzyka (Szwecja). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.11.2024 r., znak PLR.4500.2789.2024.14.JWI (data wpływu do AOTMiT 12.11.2024 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 2024 r., poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ocrevus, Ocrelizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 23 ml, kod GTIN: 07613326075824

w ramach programu lekowego: B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.12.2024 r., znak OT.423.1.75.2024.3.TI. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.12.2024 r. pismem znak PLR.4500.2789.2024.16.KAD z dnia 16.12.2024 r.

### Problem zdrowotny

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 wieloogniskowym i rozszanym 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.

Przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy terapii następujących postaci SM:

- rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (ang. relapsing-remitting 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. classcal active lesion) z głębokim zapaleniem limfocytarnym;
- 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.

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.

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. Szacuje się, że postać rzutowo-remisyjna występuje u około 80% chorych. Najczęściej chorują osoby w wieku 20-40 lat.

### Alternatywne technologie medyczne

Okrelizumab w infuzji dożylniej (IV).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania kliniczne OCARINA I i II. Nie odnaleziono badań praktyki klinicznej oraz wtórnych, oceniających Ocrevus w postaci podskórnej.

Badanie kliniczne OCARINA II miało na celu wykazanie przynajmniej równoważności ekspozycji na działanie okrelizumabu podanego drogą podskórną SC i dożylną IV u pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS, ang. relapsing forms of multiple sclerosis) i PPMS. Praca OCARINA II stanowiła wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III (IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych z wytycznych AOTMiT).

OCARINA I to wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy Ib (IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych z wytycznych AOTMiT), które miało na celu określenie czy podskórne wstrzyknięcie OKR jest bezpieczne dla pacjentów z RRMS i PPMS oraz wyznaczenie dawki OKR SC o dopasowanym AUC do OKR podawanego dożylnie w dawce 600 mg. W AKL wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie 6. pacjentów z kohorty A5, którzy otrzymali OKR SC w dawce zgodnej z zarejestrowaną, tj. 920 mg.

### **OCARINAI**

#### **Farmakokinetyka**

Przynajmniej równoważność ekspozycji na okrelizumab SC w dawce 920 mg w porównaniu z dożylnym IV podaniem okrelizumabu w dawce 600 mg wykazano w oparciu o I-rzędowy punkt końcowy dotyczący farmakokinetyki, czyli AUC do tygodnia 12. wyłącznie (AUC<sub>w1-12</sub>) po odpowiednio wstrzyknięciu lub wlewie badanego leku: iloraz średniej geometrycznej (GMR) [90% CI] = 1,29 [1,23; 1,35].

Dostępne wyniki badania OCARINA II dla pozostałych ocenianych PK wskazują, iż leczenie okrelizumabem SC czasie 48 tygodni prowadzi do niemal całkowitego zahamowania aktywności MS w ocenie klinicznej, tj. brak rzutów choroby oraz aktywności radiologicznej – brak nowych zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie oraz nowych i/lub powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych w badaniu obrazowym MRI mózgu.

### **OCARINAI**

#### **Farmakodynamika**

W badaniu OCARINA I, deplecję limfocytów B CD19+ ( $\leq 5$  komórek/ $\mu$ l) we krwi po 24 tygodniach leczenia OKR SC w dawce 920 mg, osiągnęło 83,3% pacjentów, na początku okresu obserwacji odsetek – wynosił 66,7%.

#### **Analiza bezpieczeństwa**

### **OCARINA II**

Wyższe ryzyko wystąpienia AE ogółem w grupie otrzymującej okrelizumab SC, niż w grupie leczonej okrelizumabem IV, było spowodowane częstym występowaniem reakcji na wstrzyknięcie podskórne (IR, ang. injection reaction) o łagodnym (71,9%) lub umiarkowanym (28,1%) nasileniu. Przy pierwszym podaniu OKR SC leczenie objawowe (tj. podanie leku przeciwbólowego lub miejscowe podanie leku przeciwhistaminowego), było wymagane u 28,1% pacjentów, u których wystąpiły IR ogółem oraz u 38,5% pacjentów, u których wystąpiły IR systemowe. U wszystkich pacjentów IR ustąpiły, u żadnego pacjenta IR nie ograniczały możliwości dalszego leczenia okrelizumabem. Wśród pacjentów leczonych okrelizumabem SC w porównaniu z grupą otrzymującą okrelizumab IV, stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości i bólu głowy. Po 48 tygodniach nie obserwowano zwiększenia ryzyka związanego ze stosowaniem OKR SC, lek był dobrze tolerowany. Niemal wszystkie AE (96,6%) były w stopniu 1. lub 2., nie wystąpiło żadne AE w stopniu 4. lub 5.

Przy każdym kolejnym podaniu okrelizumabu SC obserwowano mniej miejscowych i systemowych IR. Żadne ze zdarzeń niepożądanych związanych z wstrzyknięciem podskórnym okrelizumabu nie było ciężkie, w większości przypadków był to stopień nasilenia 1, rzadziej 2, nie obserwowano IR w stopniu  $\geq 3$ . Większość IR nie wymagała podania leków przeciwbólowych ani antyhistaminowych. Z każdym kolejnym podaniem OKR SC niższy odsetek pacjentów wymagał leczenia.

Po 24 tygodniach okresu leczenia u żadnego pacjenta z badania OCARINA II nie wystąpiły ADA przeciwko okrelizumabowi wytworzone podczas leczenia ani nie doszło do powstania podczas leczenia przeciwciał przeciwko hialuronidazie rHuPH2.

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

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) w celu oceny opłacalności stosowania terapii okrelizumabem podawanym podskórnie w porównaniu do terapii okrelizumabem podawanym w infuzji dożylniej w I i II linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) oraz dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS) w ramach programu lekowego: B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.

Wnioskodawca na podstawie wyników analizy klinicznej założył brak różnic w efektywności porównywanych terapii, w związku z czym model uwzględnia jedynie koszty stosowania porównywanych terapii.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie okrelizumabu podawanego podskórnie w miejsce okrelizumabu podawanego w infuzji dożylniej w wariancie z RSS [redacted] w wariancie bez

RSS stosowanie okrelizumabu podawanego podskórnie w miejsce okrelizumabu podawanego w infuzji dożylniej jest droższe o 102 677 zł.

Cena zbytu netto dla okrelizumabu (920 mg, SC) przy której koszt stosowania leku wnioskowanego nie jest wyższa niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, wynosi [REDACTED]

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości [REDACTED]

Wnioskodawca nie przetestował niepewności w zakresie przyjętego w modelu założenia o równorzędności klinicznej i/lub braku istotnych klinicznie różnic.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) stosowanego podskórnie, w I i II linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego oraz dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, uwzględniając zaproponowany RSS, będzie wiązało się z [REDACTED]

Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak uwzględnienia kosztów zdarzeń niepożądanych, Do oszacowania odsetka pacjentów leczonych okrelizumabem w poszczególnych wskazaniach (tj. RRMS 1L, RRMS 2L i PPMS), ze względu [REDACTED]

[REDACTED]). W sytuacji, w której wnioskodawca dysponuje wiarygodnymi danymi za cały okres refundacji okrelizumabu IV, wykorzystanie danych fragmentarycznych jest niezrozumiałe i obniża wiarygodność uzyskanych na tej podstawie wartości.

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.12.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Ocrevus, okrelizumab. Nie odnaleziono rekomendacji finansowych zagranicznych agencji HTA dla okrelizumabu w postaci podskórnej. Powyższe może być spowodowane niedawną datą rejestracji okrelizumabu w postaci podskórnej w EMA (20 czerwca 2024 roku).

Okrelizumab w postaci dożylniej, zarejestrowanej w 2018 roku, otrzymał pozytywną rekomendację z agencji HTA m.in. z następujących krajów: Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Niemiec (IQWiG), Francji (HAS) i Kanady (CADTH).

### **Uwagi dodatkowe**

Brak

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

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.



## 12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>OCARINA II</b>	
EMA 2024	EMA. Assessment report. Ocrevus (ocrelizumab). EMA/CHMP/227886/2024. 2024.
Newsome 2023	Newsome S, Krzystanek E, Selmaj K, Figueiredo C, Wolf C, Schneble H-M, Bortolami O, Kletzl H, Bursic L, Zecevic D, Centonze D. (2023) Subcutaneous Ocrelizumab in Patients With Multiple Sclerosis: Results of the Phase III OCARINA II Study. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> 29(3):1060–1061
Newsome 2024_1	Newsome S, Figueiredo C, Wolf C, Clinch S, Kletzl H, Bortolami O, Giacobino C, Shen Y-A, Townsend B, Zecevic D, Centonze D, Bermel R, Krzystanek E, Selmaj K, Goldstick L. (2024) OCARINA Clinical Trial Program: Dose Selection and Non-Inferiority of Ocrelizumab Administered Subcutaneously in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis or Primary Progressive Multiple Sclerosis. <i>ACTRIMS Forum</i> P101.
Newsome 2024_2	Newsome S, Krzystanek E, Selmaj K, Goldstick L, Figueiredo C, Townsend B, Wolf C, Zecevic D, Giacobino C, Bortolami O, Shen Y-A, Kletzl H, Clinch S, Centonze D. (2024) OCARINA II, Phase III Study: Results of Subcutaneous Ocrelizumab Administration in Patients with Multiple Sclerosis (S31.006). <i>Neurology</i> 102(17_supplement_1):3597.
Newsome 2024_3	Newsome S, Krzystanek E, Selmaj K, Goldstick L, Figueiredo C, Townsend B, Wolf C, Zecevic D, Giacobino C, Bortolami O, Shen Y, Kletzl H, Clinch S, Centonze D. (2024) Subcutaneous Ocrelizumab in Patients with Multiple Sclerosis: Results of the Phase III OCARINA II Study (S31.001). the 76th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN) Dostęp: <a href="https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/aan-2024/medical-material/AAN-2024-presentation-newsome-subcutaneous-ocrelizumab-in-patients-pdf.html">https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/aan-2024/medical-material/AAN-2024-presentation-newsome-subcutaneous-ocrelizumab-in-patients-pdf.html</a> (18.6.2024).
Newsome 2024_4	Newsome S, Krzystanek E, Selmaj K, Goldstick L, Bermel R, Honeycutt W, Isbell C, Figueiredo C, Wolf C, Townsend B, Augustin A, Zecevic D, Giacobino C, Bortolami O, Shen Y, i in. (2024) Ocrelizumab Administered Subcutaneously: Results From the Clinical Development Program. Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC) Annual Meeting Dostęp: <a href="https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/cmssc-2024/medical-material/CMSC-2024-presentation-newsome-ocrelizumab-administered-pdf.html">https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/cmssc-2024/medical-material/CMSC-2024-presentation-newsome-ocrelizumab-administered-pdf.html</a> (28.6.2024).
Hoffmann-La Roche 2024_1	Hoffmann-La Roche. A Study To Investigate The Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety And Radiological And Clinical Effects Of Subcutaneous Ocrelizumab Versus Intravenous Ocrelizumab In Patients With Multiple Sclerosis. 2024.
Hoffmann-La Roche 2021	Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Radiological and Clinical Effects of Subcutaneous (SC) Ocrelizumab versus Intravenous (IV) Ocrelizumab in Patients with Multiple Sclerosis. 2021.
<b>OCARINA I</b>	
Newsome 2024_5	Newsome SD, Goldstick L, Robertson DS, Bowen JD, Naismith RT, Townsend B, Figueiredo C, Kletzl H, Giraudon M, Bortolami O, Zecevic D, Giacobino C, Clinch S, Shen Y, Deol-Bhullar G, i in. (2024) Subcutaneous ocrelizumab in multiple sclerosis: Results of the Phase 1b OCARINA I study. <i>Ann Clin Transl Neurol</i> 3.52229.
Hoffmann-La Roche 2024_2	Hoffmann-La Roche. A Phase 1b, Open-Label, Multicenter Study To Investigate The Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Subcutaneous Ocrelizumab Administration In Patients With Multiple Sclerosis. 2024.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
MENACTRIMS 2023	B. Yamout, M. Al-Jumah, M.A. Sahraian, Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines, <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> 83 (2024) 105435
Pozostałe publikacje	
ChPL Ocrevus	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ocrevus

## 13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Okrelizumab (Ocrevus) stosowany podskórnie w terapii stwardnienia rozsianego (RRMS i PPMS). ██████████, WERSJA 1.0, Kraków, 2024;
- Zał. 2. Analiza kliniczna. dla leku Okrelizumab (Ocrevus) stosowany podskórnie w terapii stwardnienia rozsianego (RRMS i PPMS). ██████████  
██████, WERSJA 2.0, Kraków, 2024;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Okrelizumab (Ocrevus) stosowany podskórnie w terapii stwardnienia rozsianego (RRMS i PPMS). ██████████ WERSJA 1.0, Kraków, 2024;
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet. Okrelizumab (Ocrevus) stosowany podskórnie w terapii stwardnienia rozsianego (RRMS i PPMS). ██████████, WERSJA 1.0, Kraków, 2024;