



Rekomendacja nr 6/2025

z dnia 16 stycznia 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie oceny leku Ocrevus (okrelizumab) w formie
do podawania podskórnego**

**w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych
na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej **po spełnieniu dodatkowych warunków** objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji):

- 1) pogłębienie instrumentu podziału ryzyka obniżającego koszty stosowania okrelizumabu również w postaci pierwotnie postępującej, co najmniej do poziomu kosztów stosowania postaci dożylniej;
- 2) zawarcie dodatkowego instrumentu polegającego na zwrocie nadwyżki całkowitej kwoty refundacji okrelizumabu (zarówno dożylniej jak i podskórnej postaci) względem przyjętego maksymalnego poziomu finansowania (cap) w przedmiotowym programie, określonego na poziomie nie wyższym względem podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności wprowadzenia do refundacji nowej, podskórnej postaci okrelizumabu [OCR sc] w analogicznym wskazaniu jak dla postaci dożylniej [OCR iv]. Populacją docelową są pacjenci dorośli z rzutowo-remisyjną postacią choroby [RRMS] w I jak i II linii leczenia oraz z postacią pierwotnie postępującą [PPMS]. Pacjenci kwalifikowani do leczenia RRMS w I linii na tożsamy kryterium włączenia poza dożylnym okrelizumabem mogą skorzystać z leczenia innymi technologiami podawanymi dożylnie, czyli interferonem beta-1a, octanem glatirameru, peginterferonem beta-1a, podskórnym ofatumumabem, jak również stosowanymi doustnie fumaranem dimetylu, teryflunomidem, ozanimodem, ponosimodem. W przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia II linii dostępne są wyłącznie technologie podawane dożylnie fingolimod, natalizumab, alemtuzumab. Podskórna postać natalizumabu dostępna jest wyłącznie dla pacjentów uprzednio leczonych natalizumabem dożylnym,

u których dostęp jest utrudniony z powodu zapalenia żył. Jedynie w przypadku PPMS dożylny okrelizumab jest aktualnie wyłączną dostępną technologią. Mając na względzie powyższe ocenia się, że populacja docelowa ma zaspokojone potrzeby zdrowotne.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się wyłącznie na jednym badaniu randomizowanym, bez zaślepienia OCARINA II. Brak zaślepienia jest ograniczeniem w zakresie wnioskowania o uzyskiwanych wynikach. Badanie miało na celu wykazanie biorównoważności, populacja obejmowała pacjentów z RRMS oraz PPMS. Biorąc pod uwagę dostępne dane można przyjąć, że technologie oceniane są zbliżonej skuteczności, ponieważ w zakresie punktów końcowych związanych z analizą zmian radiologicznych oraz rzutów choroby nie zaobserwowano żadnych różnic istotnych statystycznie. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej technologii w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem (RR 1,61), reakcji nadwrażliwości (RR 2,52) oraz bólu głowy (RR 4,00). Podsumowując, w oparciu o dostępne dane oceniana technologia nie przynosi dodatkowych efektów zdrowotnych w analizowanym stanie klinicznym względem aktualnie dostępnej i finansowanej postaci dożylnej.

Analiza minimalizacji kosztów dostarczona przez wnioskodawcę sugeruje, że OCR sc byłaby technologią tańszą niż OCR dożylny. Wynika to wyłącznie z różnicy w kosztach podawania. Ograniczeniem wnioskowania dotyczącego relacji kosztów terapii względem siebie jest niepewność związana z faktycznym rozliczaniem podawania postaci podskórnej w warunkach rzeczywistej praktyki. Założenie o braku różnic w efektach klinicznych wydaje się również niepewne ze względu na istotne statystycznie różnice w punktach związanych z bezpieczeństwem, co nie zostało uwzględnione w analizie. Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji według analizy wnioskodawcy uległyby obniżeniu o ok. . Należy jednak mieć na uwadze, że oszacowania referowały wyłącznie do okrelizumabu, ponieważ wnioskodawca nie modelował faktycznego rynku substancji w programie B.29, co wiąże się ze znacznym ograniczeniem wnioskowania.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych zagranicznych agencji HTA dla OCR sc. Oceniana technologia jest finansowana w 6 na 30 wskazanych krajach UE i EFTA.

Podskórne podawanie leków względem dożylnych postaci niewątpliwie jest wygodniejszą formą, zarówno z perspektywy pacjenta jak i świadczeniodawcy prowadzącego leczenie. Mając jednak na względzie dostępność do wielu alternatywnych technologii medycznych, wykazaną równorzędność w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych między postacią podskórną i dożylną okrelizumabu oraz niepewność co do udziałów i dynamiki zmian w rynku substancji czynnych finansowanych w programie leczenia stwardnienia rozsianego Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Ocrevus pod warunkami wskazanymi w sentencji.

Przedmiot wniosku

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

- Ocrevus (okrelizumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 23 ml, kod GTIN: 07613326075824, cena zbytu netto: ██████████ zł;

w ramach programu lekowego: B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, w istniejącej grupie limitowej 1201.0, Okrelizumab. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wieloogniskowym i rozsiałym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów. Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób. Wyróżnia się następujące postacie kliniczne stwardnienia rozsianego: rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (RRMS); wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (SPMS); pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (PPMS); postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (PRMS).

Zazwyczaj SM diagnozowane jest u osób między 20. a 40. rokiem życia. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Zgodnie z danymi Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsiałym przygotowanego przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008, współczynnik chorobowości wynosi około 150 na 100 000 osób. Wskazuje to, iż w Polsce SM występuje u ok 60 tys. osób. Oszacowanie potwierdzają dane z raportu Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (MSIF), zaś według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce szacunkowo żyje ok. 45 tys. chorych na SM.

W programach lekowych (PL) właściwych dla stwardnienia rozsianego, dla okresu danych między styczniem 2014 a grudniem 2023 leczonych było łącznie 27 079 pacjentów. Kobiety stanowiły (69%). Średni wiek pacjenta ze stwardnieniem rozsianym leczonego w programach lekowych wyniósł 39 lat.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca przyjął, że wyłącznym komparatorem dla OCR sc jest OCR podawany dożylnie.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych (w szczególności kryteria włączenia pacjentów określone w treści programu B.29) za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazuje się:

- w I linii leczenia postaci RRMS:
 - technologie podawane dożylnie: okrelizumab, interferon beta-1a, octan glatirameru, peginterferon beta-1a;
 - technologie podawane podskórnice: ofatumumab;
 - technologie podawane doustnie: fumaran dimetylu, teryflunomid, ozanimod, ponesimod;
- w II linii leczenia RRMS:
 - technologie podawane dożylnie: okrelizumab, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab;
- w PPMS:
 - okrelizumab podawany dożylnie.

Wybór komparatorów uznano za niepełny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, selektywnie skierowanym przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20. Antygen ten znajduje się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci. Dokładny mechanizm odpowiedzialny za terapeutyczne działanie okrelizumabu w stwardnieniu rozсіяnym nie jest w pełni wyjaśniony, ale zakłada się, że obejmuje on immunomodulację poprzez zmniejszenie liczby i pogorszenie funkcjonowania limfocytów B z ekspresją antygenu CD20. Okrelizumab wybiórczo usuwa limfocyty B z ekspresją antygenu CD20 w mechanizmie fagocytozy komórkowej, cytotoksyczności zależnej od przeciwciał oraz od dopełniacza i apoptozy. Zdolność odnowy limfocytów B i wcześniejszej odporności humoralnej zostają zachowane. Ponadto, odporność wrodzona i całkowita liczba limfocytów T nie są zmienione. Okrelizumab w postaci do podawania podskórnego zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę, w celu zwiększenia dyspersji i wchłaniania złożonych substancji czynnych podawanych podskórnym.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ocrevus jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozсіяnego, z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozсіяnego ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla zapalenia. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo OCR sc względem postaci dożyłnej w leczeniu pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku. Do analizy klinicznej włączono badanie randomizowane OCARINA II. Przyjęto założenie wcześniej udowodnione, że dawka 920 mg okrelizumabu podawanego podskórnym jest równoważna dawce 600 mg okrelizumabu podawanego dożylnym.

Skrótowa charakterystyka badania: wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III, 236 osób (118 OCR sc; 118 OCR iv), w tym 210 pacjentów z rozpoznaniem RRMS, 23 chorych na PPMS;

	OCR sc	OCR iv
okres interwencji	96 tyg.	72 tyg.
wiek	39,9 lat	40,0 lat
odsetek kobiet	65%	59%
mediana EDSS wyjściowa	2,5	3,0
stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby	55%	50%

Włączone do analizy badanie RCT zostało ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie lub nieznanne ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane. Pewne ryzyko błędu systematycznego było związane z niepełnymi informacjami z zakresu metod randomizacji oraz dostępu do protokołu badania.

Skuteczność

W zakresie analizy wyników punktów końcowych właściwych do oceny skuteczności nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie różnic.

Pojawienie się zmian w obrazie radiologicznym – 24 tyg.

- Zarówno w przypadku podskórnej jak i dożylniej postaci OCR nie zaobserwowano u żadnego pacjenta zmian gadolinowych w obszarze T1 ani nowych/powiększonych zmian w obszarze T2.

Rzut choroby

- Średnioroczna częstość rzutów w obu grupach wyniosła 0,02; brak rzutów choroby w 24 tyg. obserwacji odnotowano u 99,1% pacjentów w obu grupach, natomiast w 48 tyg. u 97,2% pacjentów stosujących OCR sc oraz u 98,1% pacjentów w grupie OCR iv.

Jakość życia – wyłącznie raportowana w grupie OCR sc

- W 48. tyg. >90% pacjentów wyrażało zadowolenie, uznawało procedurę za wygodną, a czas podania leku był odpowiedni.

Bezpieczeństwo

Istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie otrzymującej OCR sc, niż w grupie kontrolnej, było spowodowane częstym występowaniem reakcji na wstrzyknięcie podskórne o łagodnym (71,9%) lub umiarkowanym (28,1%) nasileniu. Wśród pacjentów leczonych OCR sc, stwierdzono również istotne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości (49,2% vs 19,5%; RR 2,52 [1,67; 3,80]) i bólu głowy (10,2% vs 2,5%; RR 4,00 [1,16; 13,81]).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla częstości występowania: ciężkich zdarzeń niepożądanych, reakcji anafilaktycznych, zakażeń, zapaleń, nieprawidłowości laboratoryjnych, bólu stawowego, zawrotów głowy, upadków oraz opryszczki ust.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W Analizie Weryfikacyjnej dodatkowo przedstawiono badanie OCARINA I – wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy Ib. Dostępne były wyniki dla podgrupy wyłącznie 6 pacjentów leczonych OCR sc w zarejestrowanej dawce 920 mg. W oparciu o analizę punktów końcowych z zakresu farmakokinetyki wyznaczono dawkę OKR SC 920 mg odpowiadającą OCR iv w dawce 600 mg. Analiza dotyczyła odsetka pacjentów z deplecją limfocytów B CD19+ (≤ 5 komórek/ μ l).

W ramach dodatkowej analizy uwzględniono:

Samjoo 2023¹ - przegląd systematyczny celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków modyfikujących przebieg rzutowej postaci stwardnienia rozsianego – metaanaliza sieciowa.

W metaanalizie uwzględniono wyniki 41 badań, z których w 39 raportowano średnioroczny wskaźnik rzutów, ponadto w 28 3-miesięczną progresję niepełnosprawności, a w 25 progresję 6-miesięczną.

W zakresie analizy dla średniorocznego wskaźnika rzutów (ARR) uwzględniono dane dla alemtuzumabu, ofatumumabu, ublituksymabu, natalizumabu, okrelizumabu, fingolimodu, kladrybiny, ozanimodu, ponesimobu, fumaranu dimetylu, octanu glatirameru, interferonu B-1a, interferonu B-1a oraz teryflunomidu. Wykazano, że najbardziej skuteczne w zmniejszaniu częstości rzutów były alemtuzumab, ofatumumab oraz ublituksymab. W przypadku tych technologii wykazano

¹ Samjoo IA, Drudge C, Walsh S, Tiwari S, Brennan R, Boer I, Häring DA, Klotz L, Adlard N, Banhazi J. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. J Comp Eff Res. 2023 Jul;12(7):e230016. doi: 10.57264/ceer-2023-0016. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37265062; PMCID: PMC10508312.

zmniejszenie wskaźnika o 70% (RR 0,28; 0,30; 0,31 odpowiednio). Okrelizumab znalazł się na 5. miejscu zestawienia (RR 0,34 95% CrI: 0,25; 0,45). W przypadku wszystkich analizowanych technologii wykazano istotność statystyczną na korzyść interwencji dla porównań względem placebo.

Analiza dla 3-miesięcznej klinicznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) obejmowała ten sam zakres substancji czynnych (różnice w zakresie wykorzystanych dawek). Wykazano, że najbardziej skutecznymi terapiami pod względem tego punktu końcowego były okrelizumab, alemtuzumab oraz ofatumumab, charakteryzując się zmniejszeniem ryzyka o więcej niż 50% (HR 0,39; 0,43; 0,46 odpowiednio). Nie wykazano istotności statystycznej na korzyść interwencji dla porównań względem placebo w przypadku ublituksymabu, interferonu B-1a w dawce 22 µg, ozanimodu, octanu glatiramery, interferonu B-1b, B-1a w postaci domięśniowej oraz teryflunomidu.

Powyższe sugeruje, że okrelizumab nie jest jednoznacznie najbardziej skuteczną technologią w leczeniu stwardnienia rozsianego.

ChPL Ocrevus

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 – 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

Ograniczenia oceny klinicznej

- Jako główne ograniczenie analizy klinicznej należy wskazać, że na czas oceny identyfikowano ograniczoną liczbę doniesień raportujących skuteczność podskórnej postaci okrelizumabu. Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z innymi lekami modyfikującymi przebieg stwardnienia rozsianego.
- Brak zaślepienia w badaniu OCARINA II stanowi ograniczenie, w szczególności przez wzgląd na aktualną praktykę kliniczną, w której nie mały odsetek pacjentów jest poddawany terapii dożylniej. W opinii wnioskodawcy nie było jednak zasadności narażenia pacjentów z chorobą przewlekłą o postępującym charakterze na dodatkowe niedogodności związane z wydłużeniem całkowitego czasu podania leku.

- Brak dostępnych danych długookresowych uniemożliwia ocenę utrzymywania się skuteczności terapii, co ma szczególne znaczenie w przypadku stwardnienia rozsianego – powolnie rozwijającej się, nieuleczalnej choroby.
- Brak opublikowanych wyników badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 zł).

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

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Porównano OCR sc względem postaci dożylniej.

Uwzględniono koszty leków, podania, diagnostyki, monitorowania oraz premedykacji.

Wyniki analizy podstawowej

Oszacowano, że przy uwzględnieniu RSS stosowanie OCR sc jest tańsze o [redacted] ([redacted]) względem OCR iv ([redacted] zł OCR sc vs [redacted] zł OCR iv).

W oparciu o przyjęte założenia w analizie podstawowej wartość ceny zbytu netto leku (CZN) wynikającej ze zrównania kosztów, byłaby niższa lub wyższa od wnioskowanych – [redacted].

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono 8 wariantów dla alternatywnych wielkości dawkowania, w jednym ze scenariuszy doszło do zmiany wnioskowania (wówczas stosowanie

OCR sc okazało się droższe o [] zł). Był to scenariusz, w którym założono []

Obliczenia 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.

Powyższe założenie nie miało wpływu na wnioskowanie odnośnie relacji kosztów analizowanych technologii, choć zmniejszyła się wysokość szacowanego zmniejszenia kosztów ([]).

Ograniczenia oceny ekonomicznej

Głównym ograniczeniem może być przyjęcie założenia zarówno o równorzędnych efektach zdrowotnych jak i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii oraz komparatora.

Założenia związane z kosztami podawania i stosowania technologii charakteryzuje niepewność, ponieważ OCR sc charakteryzuje się istotnie statystycznym wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych takich jak nadwrażliwość oraz reakcje w miejscu podania, co potencjalnie może wiązać się z wyższymi nakładami finansowymi.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)

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

W związku z brakiem wyższości wykazanej w badaniu RCT dla OCR sc względem postaci dożylniej zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ocrevus, przy której koszt jego stosowania 920 mg nie jest wyższy od kosztu stosowania 600 mg postaci dożylniej wynosi [] zł.

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- (MIN: ; MAX:) pacjentów w I roku,
- (MIN: ; MAX:) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus może wiązać się ze zmniejszeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- () mln zł w I roku,
- () mln zł w II roku refundacji.

Koszty leku wyniosą zł i zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości, w której uwzględniono alternatywne założenia dotyczące liczebności populacji PPMS, udziałów OCR ogółem i przejęcia względem postaci iv oraz kosztów związanych z podaniem nie wykazały zmiany wnioskowania w zakresie uzyskiwanych wyników (oszczędności).

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Wskazuje się na brak uwzględnienia kosztów zdarzeń niepożądanych w modelu oraz wykorzystanie fragmentarycznych danych dotyczących odsetka pacjentów leczonych OCR w poszczególnych wskazaniach (tj. RRMS 1L, RRMS 2L i PPMS).

Istotnym ograniczeniem jest brak przeprowadzenia analizy dla pozostałych technologii opcjonalnych, która pozwoliłaby na identyfikację tendencji, zachowania rynku substancji czynnych oraz kierunku przejmowanych udziałów. W szczególności poprzez wzgląd na sytuację refundowanego od listopada 2022 roku ofatumumabu. Również jest to technologia do stosowania podskórnego, w przypadku której zaobserwowano znaczące przejęcie udziałów w całym programie (osiągnięto 14% udziałów w ciągu pierwszego roku refundacji – druga najczęściej stosowana opcja terapeutyczna w 2023 roku, 3 237 z 23 289 pacjentów).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zwrócono uwagę, że aktualnie dla postaci dożylniej OCR RSS jest zróżnicowany w zależności od wskazania (RRMS vs SPMS).



W związku z powyższym zasadne jest pogłębienie instrumentu podziału ryzyka obniżającego koszty stosowania okrelizumabu również w postaci pierwotnie postępującej, co najmniej na poziomie kosztów stosowania postaci dożylniej.

Ponadto z uwagi na niepewność co do przejmowania udziałów i wielkości populacji docelowej (możliwy potencjalny wzrost liczby pacjentów leczonych OCR sc) zasadne jest zawarcie dodatkowego instrumentu polegającego na zwrocie nadwyżki całkowitej kwoty refundacji okrelizumabu (zarówno dożylniej jak i podskórnej postaci) względem przyjętego maksymalnego poziomu finansowania (cap) w przedmiotowym programie, określonego na poziomie nie wyższym względem podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet).

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis oraz The European Academy of Neurology (MENACTRIMS 2023);

W wytycznych przedstawiono informację, że okrelizumab podawany podskórnie 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 podobny.

Ponadto wytyczne dla podskórnej postaci pod względem pozycji w ścieżce postępowania są takie same jak pozycja postaci dożylniej.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych zagranicznych agencji HTA dla OCR sc.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ocrevus w postaci do stosowania podskórnego we wskazaniu zbliżonym do ocenianego jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 12 listopada 2024 r. (znak pisma: PLR.4500.2789.2024.14.JWI) w sprawie oceny leku:

- 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 6/2025 z dnia 13 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Ocrevus (ocrelizumabum) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” .

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2025 z dnia 13 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Ocrevus (ocrelizumabum) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” .
2. Raport nr OT.423.1.75.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 2 stycznia 2025 r.