

Rekomendacja nr 96/2018

z dnia 17 października 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus (ocrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”

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 rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”, **pod warunkiem**

- stosowania leku w ramach istniejącego programu lekowego B46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”, w populacji chorych po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu w postaci RRMS, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie;
- 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.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa okrelizumabu u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. relapsing-remitting multiple sclerosis) po niepowodzeniu terapii I linii przeprowadzono w głównej mierze na podstawie porównania pośredniego wykonanego metodą meta-analizy sieciowej

MTC (ang. mixed treatment comparison) z jednym z obecnie stosowanych aktywnych komparatorów – fingolimodem (FNG).

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego OKR vs FNG wykazano istotne statystycznie różnice dotyczące skuteczności na korzyść OKR w punktach końcowych: utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 12 tygodni (CDP12) oraz utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 24 tygodnie (CDP24). Natomiast różnice w zakresie skuteczności OKR vs FNG w odniesieniu do punktów końcowych: roczna częstość rzutów (ARR) i przerwanie terapii z dowolnej przyczyny nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Ocena profilu bezpieczeństwa została przeprowadzona na postawie zestawienia wyników badań klinicznych dla ramion leczonych OKR i FNG. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły analizowane zdarzenia niepożądane są zbliżone. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ocrevus do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia nosogardła, grypa, zmniejszone stężenie immunoglobuliny M we krwi, reakcja związana z wlewem.

Mając na uwadze wykonane porównanie pośrednie i związane z nim ograniczenia, jednoznaczne wnioskowanie o wyższej skuteczności wnioskowanej technologii względem komparatora jest utrudnione. Należy podkreślić, że porównanie pośrednie zostało przeprowadzone na szerszej populacji niż wnioskowana. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści terapeutyczne wśród pacjentów.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia lekowa

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej,

Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie z analizy klinicznej oraz wysokie przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, Prezes Agencji uznaje za zasadne pogłębienie zaproponowanego mechanizmu 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.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ocrevus (okrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN 5902768001174 z ceną zbytu netto w wysokości

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM, ang. multiple sclerosis, MS; ICD-10: G35) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii.

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów wyróżnia się cztery podstawowe postacie choroby:

- rzutowo-remisyjną (ang. relapsing-remmitting MS, RRMS)

Najczęściej występująca postać choroby – dotyczy ok. 60% chorych, objawy – rzuty występują przez pewien czas (dni, tygodnie, miesiące), a następnie stan neurologiczny ulega częściowej lub całkowitej poprawie. Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych lub nasilenia już istniejących objawów neurologicznych, które trwają ≥ 24 godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS, gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia.

- pierwotnie postępującą (ang. primary progressive MS, PPMS)

Jest to forma SM dotycząca 10-15 % osób chorych. Osoby z pierwotnie postępującym SM są na ogół diagnozowane w wieku 40 lat lub później. W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu neurologicznego.

- wtórnie postępującą (ang. secondary progressive MS, SPMS)

W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego. Statystycznie u ok. 65 % osób z SM rzutowo-remisyjnym po średnio 15 latach rozwija się postać wtórnie postępującą.

- pierwotnie postępująca z rzutami (ang. progressive relapsing MS, PRMS)

Obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia spełniające kryteria rzutu, występują sporadycznie.

Największa zachorowalność na SM odnotowana jest u ludzi rasy białej żyjących w klimacie umiarkowanym. Szacunkowo na świecie choruje około 2,5 mln osób, z tego ok. 500 tys. w Europie. SM jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20. a 40. rokiem życia. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni.

Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych pacjentów bez szybko rozwijającej się ciężkiej postaci SM, leczonych w II linii w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” w latach 2013-2018 wyniosła łącznie 1 117 osób, w tym odpowiednio: 260 w 2013 r., 208 w 2014 r., 247 w 2015 r., 206 w 2016 r., 142 w 2017 r. oraz 72 w 2018 r. (niepełne dane).

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej wśród opcji terapeutycznych stosowanych w II linii leczenia RRMS wymieniają oprócz ocenianego okrelizumabu: natalizumab, fingolimod i mitoksantron. Stosowanie fingolimodu i natalizumabu w terapii SM znajduje także potwierdzenie w opiniach ekspertów klinicznych.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 2018.51) obecnie w analizowanym wskazaniu finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne: fingolimodum oraz natalizumabum – w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii

lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.
Wnioskodawca jako komparator dla produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) w analizowanym wskazaniu przyjął fingolimod (w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego uwzględniono także natalizumab). Wybór komparatora uznano za prawidłowy, co jednak nie wyczerpuje opcji terapeutycznych w tym wskazaniu (brak uwzględnienia w pozostałych analizach natalizumabu, który stanowi aktualną praktykę kliniczną).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Ocrevus zawiera substancję czynną okrelizumab – rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które jest selektywnie skierowane przeciwko limfocytom B z ekspresją antygeny CD20. 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 antygeny CD20.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Ocrevus jest wskazany do stosowania 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;
- 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.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana (pacjenci z RRMS po niepowodzeniu leczenia I linii) do objęcia refundacją jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego leku (ze względu na zapisy programu lekowego).

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.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii okrelizumabem (OKR) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których choroba pozostaje aktywna pomimo leczenia interferonem beta (IFN β), pegylowanym interferonem beta 1a (peg-IFN β -1a), octanem glatirameru (GA), teryflunomidem (TERI) lub fumaranem dimetylu (DMF), przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego z fingolimodem i oparto na badaniach RCT, w tym:

2 dla okrelizumabu:

- OPERA I (Hauser 2017) – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, prowadzone w grupach równoległych. Typ hipotezy: superiority. Okres obserwacji: 96 tyg. + 48 tyg. follow up. Liczba pacjentów: w grupie OKR: 410, w grupa IFN β -1a-sc: 411;

- OPERA II (Hauser 2017) – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, prowadzone w grupach równoległych. Typ hipotezy: superiority. Okres obserwacji: 96 tyg. + 48 tyg. follow up. Liczba pacjentów: w grupie OKR: 417, w grupa IFN β -1a-sc: 418;

oraz 4 dla fingolimodu (FNG):

- FREEDOMS I (Kappos 2010) – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, prowadzone w grupach równoległych. Typ hipotezy: superiority. Okres obserwacji: 24 mies. Liczba pacjentów: w grupie FNG: 425, w grupie placebo (PLC): 418;
- FREEDOMS II (Calabresi 2014) – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, prowadzone w grupach równoległych. Typ hipotezy: superiority. Okres obserwacji: 24 mies. Liczba pacjentów: w grupie FNG: 358, w grupie PLC: 355;
- GOLDEN (Comi 2017) – wieloośrodkowe, randomizowane, pojedynczo zaślepienie (personel oceniający efekty leczenia) badanie kliniczne fazy IV, prowadzone w grupach równoległych. Typ hipotezy: superiority. Okres obserwacji: 18 mies. Liczba pacjentów: w grupie Grupa FNG: 80, w grupie INF β 1b-sc: 28;
- TRANSFORMS (Cohen 2010a) – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, prowadzone w grupach równoległych. Typ hipotezy: superiority. Okres obserwacji: 12 mies. Liczba pacjentów: w grupie FNG: 431, w grupa INF β 1a-im: 435 (podanie domięśniowe łac. intra musculum);

Ryzyko błędu systematycznego według Cochrane zostało ocenione w badaniach dotyczących OKR jako wysokie w domenie błędu utraty, a w pozostałych domenach jako niskie. Natomiast w przypadku badań dotyczących fingolimodu ryzyko wysokie stwierdzono w domenach: błąd wykonania i błąd utraty w badaniu GOLDEN; ryzyko niejasne w domenach: utajnienie kodu randomizacji (FREEDOMS I, FREEDOMS II, GOLDEN), losowy przydział do grup (GOLDEN) oraz błąd utraty (FREEDOMS I).

Celem przeprowadzenia porównania pośredniego w analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono również 20 badań RCT dotyczących innych interwencji stosowanych u pacjentów z RRMS (teryflunomidu, fumaranu dimetylu, daklizumabu, octanu glatirameru, interferonu β). Przy czym z uwagi na fakt, iż nie stanowią one komparatorów dla ocenianej technologii w niniejszej rekomendacji nie przedstawiono szczegółowych informacji nt. ww. badań.

Dodatkowo, w ramach długookresowej analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki abstraktu konferencyjnego Hauser 2017, w którym uwzględniono dane dla szerszej populacji pacjentów (chorzy z RRMS i PPMS) oraz wyniki z przedłużenia badań OPERA I i II.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. następującym parametrem:

- HR – ang. hazard ratio, iloraz hazardów;

Do oceny skuteczności wykorzystano punkty końcowe:

- utrwalona progresja niesprawności (ang. Confirmed Disability Progression, CDP) - definiowana jako pogorszenie niesprawności, oznaczające wzrost o 1 pkt na skali EDSS (lub o 0,5 pkt w przypadku pacjentów z początkową punktacją $\geq 5,5$) w dwóch następujących po sobie pomiarach, odległych od siebie zwykle o 3 lub 6 miesięcy (CPD12 i CPR24). Zgodnie z oceną Europejskiej Agencji Leków (EMA) ocena CPD przeprowadzana po upływie 6 miesięcy jest bardziej miarodajna, niż ta po 3 miesiącach.
- roczny wskaźnik rzutów (ang. Annualized Relapse Rate, ARR) - służy do oceny ilości rzutów, które pojawiły się w ciągu 1 roku.

Skuteczność kliniczna

Porównanie pośrednie

W wyniku porównania pośredniego okrelizumabu z fingolimodem odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść OKR w punktach końcowych:

- utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 12 tygodni (CDP12) – mniejsze o 49% prawdopodobieństwo względne utrwalonej progresji niepełnosprawności trwającej przez 12 tygodni w grupie leczonej OKR vs FNG, HR=0,51 (95%CI 0,31; 0,86);
- utrwalona progresja niesprawności trwająca przez 24 tygodnie (CDP24) – mniejsze o 62% prawdopodobieństwo względne utrwalonej progresji niepełnosprawności trwającej przez 24 tygodnie w grupie leczonej OKR vs FNG, HR=0,38 (95%CI 0,18; 0,84).

W wyniku porównania pośredniego OKR vs FNG nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami w punktach końcowych:

- roczna częstość rzutów (ARR);
- przerwanie terapii z dowolnej przyczyny.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących oceny skuteczności praktycznej okrelizumabu.

Bezpieczeństwo

Z uwagi na brak porównania pośredniego w zakresie wyników dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii i komparatora, przedstawiono zestawienie wyników badań klinicznych odnoszących się do profilu bezpieczeństwa w ramionach leczonych OKR i FNG:

- zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AE) ogółem występowały u: 80-86% pacjentów leczonych OKR i 80-98% pacjentów leczonych FNG;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse event, SAE) ogółem występowały u: 7% pacjentów leczonych OKR i 7-15% pacjentów leczonych FNG;
- utrata pacjentów z badania ogółem wynosiła: 10-14% wśród leczonych OKR, 8-24% wśród leczonych FNG;
- utrata pacjentów z badania z powodu AE wynosiła: 3-4% wśród leczonych OKR i 2-6% wśród leczonych FNG;
- AE prowadzące do przerwania leczenia występowały u: 3-4% pacjentów leczonych OKR i 5-18% pacjentów leczonych FNG;
- zgony wystąpiły u: <1% pacjentów leczonych OKR i 0% pacjentów leczonych FNG. W badaniach OPERA I i II wystąpiły łącznie 3 zgony, 1 wśród pacjentów leczonych OKR (samobójstwo, badanie OPERA II) i 2 wśród pacjentów leczonych IFN β 1a sc (samobójstwo w badaniu OPERA I i zgon z powodu mechanicznej niedrożności jelit w badaniu OPERA II). W badaniach dla FNG nie raportowano zgonów;
- nowotwory wystąpiły u <1% pacjentów leczonych OKR i od 1% do 6,5% pacjentów leczonych FNG.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- w badaniach dla OKR (OPERA I i II):
 - infekcje ogółem;
 - urazy, zatrucia i powikłania proceduralne;

- reakcja związane z infuzją (odsetek pacjentów z min. 1 reakcją związaną z infuzją);
- w badaniach dla FNG (profil bezpieczeństwa oceniano w badaniach TRANSFORMS, FREEDOMS I, FREEDOMS II):
 - infekcje ogółem;
 - zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem;
 - zaburzenia układu oddechowego ogółem.

Długookresowa ocena bezpieczeństwa

Wyniki abstraktu konferencyjnego Hauser 2017, raportującego bezpieczeństwo stosowania OKR w badaniu przedłużonym dla prac OPERA I i OPERA II oraz ORATORIO w populacji pacjentów z RRMS oraz pacjentów z postacią pierwotnie postępującą (łącznie 2301 pacjentów przyjmujących OKR w ciągu 7748 pacjentolat) wskazują, że:

- w analizie długoterminowej nie wykazano dodatkowych zdarzeń niepożądanych dla OKR;
- dane dotyczące AE ogółem, SAE, odsetka infekcji (w tym ciężkich) oraz nowotworów były zbliżone w stosunku do danych zaobserwowanych w głównych badaniach klinicznych.

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency – EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA) nie odnaleziono komunikatów, ostrzeżeń i dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania okrelizumabu.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Ocrevus do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia nosogardła, grypa, zmniejszone stężenie immunoglobuliny M we krwi, reakcja związana z wlewem. Wśród działań występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) odnotowano: zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, opryszczkę jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie wirusowe, półpasiec, zapalenie spojówek, zapalenie tkanki łącznej, kaszel, nieżyt błony śluzowej nosa, zmniejszone stężenie immunoglobuliny G we krwi, neutropenię.

Według ChPL Ocrevus specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą występowania m.in.: reakcji związanych z wlewem, reakcji nadwrażliwości, zakażeń i nowotworów złośliwych.

Ograniczenia analizy

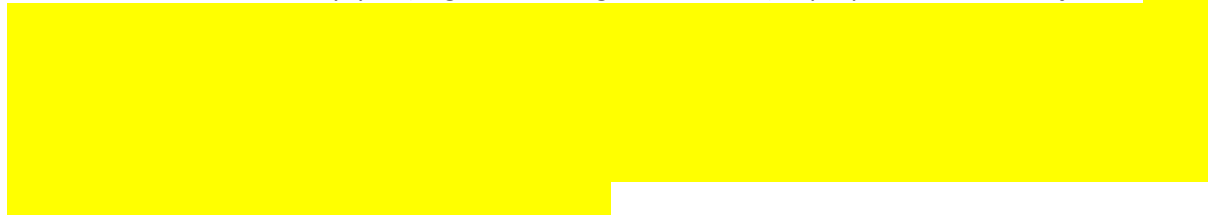
Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, m.in.:

- brak badań bezpośrednio porównujących okrelizumab z fingolimodem. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej MTC (ang. mixed treatment comparison), przy czym wyniki należy traktować z ostrożnością, ponieważ badania włączone do analizy były niejednorodne. Analiza homogeniczności wskazała różnice w zakresie metodyki i populacji włączonej do badań. Największa heterogeniczność dotyczyła długości okresu interwencji;
- w ramach analizy klinicznej nie uwzględniono drugiego ze stosowanych i finansowanych w analizowanym wskazaniu komparatorów – natalizumabu. Zatem wnioskowanie nt. skuteczności okrelizumabu względem terapii opcjonalnych jest ograniczone i niepełne.
- brak wyników dla populacji zgodnej z wnioskowaną. Populacje włączone do badań były szersze i uwzględniały zarówno pacjentów nieleczonych jak i leczonych lekami modyfikującymi

przebieg choroby (DMT) – odsetek osób wcześniej leczonych wahał się w zależności od badania od 9% do 74%. Przeprowadzenie porównania pośredniego w populacji pacjentów z chorobą aktywną mimo leczenia DMT nie było możliwe ze względu na brak danych. W ramach analizy post-hoc badań OPERA I i II wydzielono 3 subpopulacje pacjentów: pacjentów z bardzo aktywną chorobą pomimo leczenia, pacjentów z aktywną chorobą pomimo leczenia oraz dorosłych pacjentów z RRMS leczonych jakimkolwiek lekiem na SM w ciągu 2 lat przez randomizacją. Jednakże powyższe nie zostało zaplanowane w protokole, co zwiększa niepewność wnioskowania. Ponadto należy pamiętać, że w badaniach dla OKR jako komparator stosowano IFN β 1a, który obecnie jest refundowany jako lek I linii. Zatem nie jest właściwym komparatorem dla wnioskowanej technologii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jako instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS) zaproponowano rozwiązanie:



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 zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Ocrevus (okrelizumab, OKR) z fingolimodem (FNG) przy wykorzystaniu analizy użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis, CUA). W oszacowaniach uwzględniono perspektywy: płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), wspólną (płatnika publicznego i pacjenta) oraz społeczną. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (63 lata).

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące koszty: leków, podania leków i monitorowania terapii, rzutów choroby, niepełnosprawności i zdarzeń niepożądanych (tylko w analizie wrażliwości).

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu opłacalności, wynosi:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo, iż terapia OKR jest bardziej opłacalna od terapii FNG wynosi:

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Największym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak szczegółowych danych dla wnioskowanej populacji, co powodowało konieczność przyjmowania założeń oraz wykorzystania danych dla szerszych populacji niż wnioskowana.

Ponadto na niepewność oszacowań analizy klinicznej mają wpływ niżej wymienione aspekty:

- wykorzystano dane krótkoterminowe (zakładano utrzymywanie się efektów w czasie);
- opierano się na danych zagranicznych, które mogą nie odzwierciedlać warunków polskich (np. dane dotyczące użyteczności, częstości rzutów).
- wątpliwości wzbudza uwzględnienie w modelu możliwości poprawy niepełnosprawności u pacjentów nieleczonych w RRSM oraz tych z SPMS (którzy także nie otrzymują leczenia, po przejściu do tej postaci choroby). W raporcie CADTH 2017 (w którym przedstawiono taką samą strukturę modelu jak u wnioskodawcy) podano, że po konsultacji z ekspertami, spontaniczna poprawa niepełnosprawności jest rzadko obserwowana w praktyce klinicznej,

dlatego też możliwość powrotu do stanów z mniejszym poziomem niepełnosprawności w przypadku braku leczenia może być niewłaściwa. W raporcie ICER 2017 u pacjentów z SPMS możliwe było jedynie zwiększenie niepełnosprawności lub pozostanie w tym samym stanie (założono, że nie może się ona zmniejszać). Warto zwrócić uwagę, że możliwości poprawy w obrębie SPMS nie przyjmowano w innej analizie ocenianej w Agencji dla produktu Lemtrada oraz przyjmowano dla leku Mavenclad, przy czym w modelu dla tej technologii nie rozróżniano postaci RRMS od SPMS – uśredniono prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami. Jak poinformowano w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej przez wnioskodawcę, pominięcie tego założenia powodowało zmniejszenie uzyskanego QALY dla OKR z [REDAKTOWANE];

- koszty zastosowane dla komparatora mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ, ze względu na brak informacji o RSS.

Ponadto, w Agencji, w 2018 r., w podobnym do analizowanego wskazania, oceniano leki: Mavenclad (kladrybina) i Lemtrada (alemtuzumab) w porównaniu m.in. z fingolimodem, który przyjęto jako komparator dla wnioskowanej technologii. Przy czym w przypadku produktu leczniczego Mavenclad przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w 5 letnim horyzoncie czasowym, w związku z czym trudno porównywać wyniki analizy dla kladrybiny i okrelizumabu. Natomiast w przypadku porównania wyników z analizy kosztów użyteczności dla produktu Lemtrada w 50 letnim horyzoncie czasowym uzyskano wyższe QALY ([REDAKTOWANE]) oraz niższe koszty ([REDAKTOWANE]) dla FNG niż te w analizie wnioskodawcy dla 63 letniego horyzontu ([REDAKTOWANE]). Wskazane różnice mogą wynikać głównie z odmiennych założeń oraz zastosowania innych źródeł danych.

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 2016 r., poz. 1536 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 wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (w analizowanym przypadku jest to fingolimod) wynosi z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE]

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.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab, OKR) w leczeniu dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu (interferonem beta, PEG-interferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem), przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólnej (NFZ i pacjenta) i społecznej. Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty leków oraz pozostałe (monitorowania, podania leków, stanów zdrowia i leczenia rzutów). Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na [REDAKTOWANE] w I oraz [REDAKTOWANE] osób w II roku refundacji.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii medycznej będzie związane [REDAKTOWANE].

Wydatki z perspektywy NFZ wyniosą: [REDAKTOWANE].

Wydatki z perspektywy wspólnej wyniosą: [REDAKTOWANE].

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy miała zmiana udziałów OKR w populacji docelowej analizy, czyli testowane warianty skrajne. W wariantcie minimalnym [REDAKTOWANE], a w wariantcie maksymalnym [REDAKTOWANE].

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona m.in. od następujących aspektów:

- niepewności oszacowania populacji – prognozując liczebność populacji wykorzystano różne źródła danych historycznych (dane NFZ, opinie ekspertów) oraz dokonano ekstrapolacji danych. Przy czym nie uargumentowano przyjęcia regresji liniowej oraz nie testowano alternatywnych sposobów ekstrapolacji, co może mieć wpływ na niepewność przedstawionych oszacowań;
- kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartego głównie na opiniach ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę w 2016 r. Należy zaznaczyć, że parametry dotyczące udziałów OKR w analizie wrażliwości wnioskodawcy miały największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego. Warto również podkreślić, iż aktualnie toczą się postępowania w sprawie refundacji innych leków w tożsamym wskazaniu, co w przypadku ewentualnej pozytywnej decyzji o refundacji może wpłynąć na inne kształtowanie się rynku leków w scenariuszu nowym;

- założeń dotyczących struktury i zmian w analizowanym rynku leków, które nie są spójne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej – w analizach ekonomicznej i klinicznej jako komparator przyjęto fingolimod, natomiast w analizie wpływu na budżet uwzględniono również natalizumab;
- braku uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych. Parametr nie był również testowany w ramach analizy wrażliwości. Postępowanie wnioskodawcy nie jest spójne z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej, w której uwzględniono ww. kategorię kosztów w ramach analizy wnioskodawcy.

Obliczenia własne Agencji

W związku z przeprowadzonym w Agencji postępowaniem oceny leków Mavenclad (kladrybina) i Lemtrada (alemtuzumab) dokonano porównania kosztów pierwszego roku tych terapii z ocenianą technologią. Koszt kladrybiny wyniósł [REDACTED], alemtuzumabu – [REDACTED], okrelizumabu – [REDACTED]. Dla porównania powyższe koszty NAT i FNG wyniosły odpowiednio (w obliczeniach uwzględniono cenę z aktualnego komunikatu DGL I-VI 2018): 66 811,08 PLN i 76 590,03 PLN. W związku z powyższymi różnicami w cenie nowych leków a dostępnych na rynku technologii opcjonalnych wprowadzenie każdego nowego leku będzie wiązało się najprawdopodobniej z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika w początkowym okresie refundacji. Należy jednak mieć na uwadze, że powyższe koszty dotyczą jedynie pierwszego roku leczenia, a w latach kolejnych w związku z dawkowaniem czy zaproponowanym RSS będą mogły kształtować się inaczej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie z analizy klinicznej oraz wysokie przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, Prezes Agencji uznaje za zasadne pogłębienie zaproponowanego mechanizmu 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.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Mając na uwadze opinię Rady Przejrzystości oraz opinie ekspertów klinicznych Prezes Agencji uważa za zasadne ujednoczenie zapisów z aktualnie obowiązującym programem lekowym (PL) B.46.

Należy zaznaczyć, że zaproponowane zapisy programu pozwalają na zastosowanie OKR jedynie u pacjentów rozpoczynających leczenie po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu.

W opinii Agencji, jak również w opinii NFZ do zaproponowanego programu lekowego zwrócono uwagę na zawarcie zapisu mówiącego, że do programu kwalifikowani są również pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie OKR przed datą, natomiast nie określono jaką (zapis w zaproponowanym programie: „dd/mm/rrrr”).

Ponadto, w opinii NFZ wskazano, iż wśród kryteriów zakończenia udziału w programie powinna znajdować się progresja choroby objawiająca się pogorszeniem stanu neurologicznego, ale nie związana z wystąpieniem rzutu czy pojawieniem się nowych zmian w MRI (co może sugerować progresję do postępującej postaci MS). Dodatkowo wskazano, że w punktach dotyczących badań przy kwalifikacji i monitorowaniu należałoby sprecyzować minimalny zakres badań oceniających funkcje nerek i wątroby.

Zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego PL B.46, jak i w treści wnioskowanego projektu PL znajdują się zapisy wymagające potwierdzenia diagnozy RRMS za pomocą badań obrazowych. Jednocześnie w australijskiej rekomendacji refundacyjnej dla substancji alemtuzumab PBAC 2014

zawarto zapis, iż w przypadku braku możliwości wykonania badania obrazowego ze względu na możliwość wystąpienia obrażeń fizycznych (nie psychicznych), w ramach kwalifikacji do leczenia należy przedstawić oświadczenie stwierdzające wystąpienie takiej sytuacji, podpisane przez radiologa. Zdaniem Agencji należy rozważyć umieszczenie w PL zapisów umożliwiających leczenie pacjentów, u których nie ma możliwości wykonania badań obrazowych.

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.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania w jednej grupie limitowej (1057.0 Cetuximab z części B wykazu leków refundowanych), w której oszczędności miałyby wynikać z wprowadzenia na rynek odpowiedników leku oryginalnego Erbitux (cetuksymab), któremu wygasa prawo ochrony patentowej.

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności wyniosą od 2,28 do 2,48 mln PLN w I i II roku przyjętego horyzontu czasowego i są wyższe niż prognozowane całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS, związane z refundacją preparatu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) w analizowanym okresie.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia stwardnienia rozsianego, w tym także rekomendacje polskie:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN 2016) – Polska;
- American Academy of Neurology (AAN 2018) – USA;
- European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS EAN 2018) – Europa;
- Multiple Sclerosis Coalition (MSC 2017) – USA;
- Association of British Neurologists (ABN 2015) – Wielka Brytania.

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTN 2016 u chorych z RRMS zaleca się leki modyfikujące przebieg choroby (DMT). Do leków pierwszego wyboru (I linia) należą: interferon beta, octan glatiramery, fumaran dimetylu i teryflunomid. Leczenie drugiego rzutu (II linia) obejmuje: natalizumab, fingolimod, mitoksantron i alemtuzumab.

DMT dzielone są na dwie grupy biorąc pod uwagę ich skuteczność. Do leków o umiarkowanej skuteczności zaliczają się β -interferony (w tym pegylowany β -interferon), octan glatiramery, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod. Natomiast wśród leków o wysokiej skuteczności wytyczne wymieniają alemtuzumab i natalizumab (ABN 2015).

W przypadku wykazywania objawów aktywności choroby pomimo leczenia interferonem lub octanem glatiramery (rzuty i/lub postęp niepełnosprawności i/lub aktywność potwierdzona badaniem MRI po 6/12 miesiącach) zaleca się zastosowanie skuteczniejszego leczenia. Wymieniane są wówczas alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab (ECTRIMS EAN 2018).

Amerykańskie wytyczne (AAN 2018) zalecają zastosowanie u pacjentów z wysoką aktywnością choroby jednego z następujących leków: alemtuzumab, fingolimod, natalizumab.

Okrelizumab został wymieniony w 3 najnowszych wytycznych (AAN 2018, ECTRIMS EAN 2018 i MSC 2017). Przy czym nie przedstawiono szczegółowych zaleceń dotyczących jego stosowania. ECTRIMS EAN 2018 wskazuje jedynie, że w leczeniu aktywnej postaci RRMS wybór leku od średnio do wysoko skutecznego będzie zależał od charakterystyki pacjenta i chorób współistniejących, nasilenia i aktywności choroby, profilu bezpieczeństwa danego leku oraz dostępności leku.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 7 rekomendacji dotyczących stosowania okrelizumabu w leczeniu pacjentów z RRMS, w tym

- 5 pozytywnych/pozytywnych warunkowych:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018), Wielka Brytania;
 - Pharmacology and Therapeutic Advisory Committee (PTAC 2018), Nowa Zelandia;
 - Gemeinsame Bundesausschuss (GBA 2018), Niemcy;
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADATH 2017), Kanada;
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2017), Australia
- 2 negatywne:
 - Scottish Medicines Consortium (SMC 2018), Szkocja;
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2017), Irlandia.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na wykazanie wyższości okrelizumabu nad interferonem beta-1a oraz stwierdzenie, że oceniany lek nie jest gorszy w porównaniu z fingolimodem. Rekomendacje pozytywne warunkowe uzależniają finansowanie leku m.in. od obniżenia kosztów ocenianej technologii. W rekomendacjach negatywnych wskazano na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Ocrevus jest finansowany w [] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W krajach tych poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [] i w każdym z nich refundacja jest []

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.08.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.801.2018.11.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia 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 stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (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 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 98/2018 z dnia 15 października 2018 roku w sprawie oceny leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2018 z dnia 15 października 2018 roku w sprawie oceny leku Ocrevus (ocrelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w programie lekowym: „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35). Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.31.2018; data ukończenia: 04.10.2018 r.