



MINISTERUL SĂNĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OCRELIZUMABUM

INDICAȚIE:

**LA PACIENȚI ADULȚI CU FORME RECURENTE DE SCLEROZA MULTIPLĂ, CU BOALĂ
ACTIVĂ DEFINITĂ PRIN CARACTERISTICI CLINICE SAU IMAGISTICE**

Data depunerii dosarului 23.07.2018

Număr dosar 27522

PUNCTAJ: 62



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ocrelizumabum

1.2. DC: Ocrevus 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: LO4AA36

1.4. Data eliberării APP: 08.01.2018

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH, România

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	300 mg
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon, 10 ml concentrat în flacon din sticlă

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1.468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	31,758.88 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	31,758.88 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Ocrevus

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Ocrevus este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR), cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice.	Doza inițială de 600 mg se administrează sub forma a două perfuzii intravenoase separate; prima perfuzie cu doza de 300 mg, urmată după 2 săptămâni de a doua perfuzie cu doza de 300 mg. Dozele ulterioare de Ocrevus se administrează sub forma unei singure perfuzii intravenoase cu doza de 600 mg, la interval de 6 luni. Prima doză ulterioară de 600 mg trebuie administrată la șase luni după prima perfuzie cu doza inițială. Trebuie menținut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrevus.	Conform RCP, durata medie de tratament pentru Ocrevus nu este specificată.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Medicamentul cu DCI Ocrelizumabum indicat la pacienți adulți cu forme recurente de scleroză multiplă, cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice, a fost evaluat de autoritatea



competență din Franța în vederea stabilirii nivelului de rambursare. Raportul de evaluare tehnică a fost publicat în mai 2018.

Ocrelizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinant care acționează selectiv asupra limfocitelor B care exprimă CD20. CD20 este un antigen de suprafață celulară care se găsește pe limfocitele-B precursorare, limfocitele-B mature și de memorie, dar nu este exprimat de celulele stem limfoide și plasmocite.

Mecanismele exacte prin care ocrelizumab își exercită efectele terapeutice clinice în SM nu sunt pe deplin elucidate, dar se presupune că implică imunomodulare prin reducerea numărului și funcției limfocitelor-B care exprimă CD20. După legarea la suprafața celulei, ocrelizumab elimină selectiv limfocitele-B care exprimă CD20 prin fagocitoză celulară dependentă de anticorpi (ADCP – *antibodydependent cellular phagocytosis*), citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi (ADCC – *antibodydependent cellular cytotoxicity*), citotoxicitate dependentă de complement (CDC) și apoptoză. Capacitatea de repleție a limfocitelor B și imunitatea umorală preexistentă se păstrează. În plus, imunitatea înăscută și numărul total de limfocite T nu sunt afectate.

Necesitatea terapiei

Scleroza multiplă este o boala cronică inflamatorie demielinizantă a sistemului nervos central reprezentând principala cauza a invalidității non-traumatice. Prevalența sa este estimată la aproximativ 87000 de cazuri în Franța. Evoluția generală și prognosticul sclerozei multiple sunt eterogene și luate în considerare ca imprevizibil. Se cunosc 3 forme clinice ale sclerozei multiple:

- Scleroza multiplă recidivant remitentă (SM-RR)
- Scleroza multiplă secundar progresivă (SM-SP)
- Scleroza multiplă primar progresivă (SM-PP)

Scleroza multiplă recurentă (SM-R sau RMS) include pacienții cu scleroza multiplă recidivant remitentă și scleroza multiplă secundar progresivă și care au prezentat un singur eveniment demielinizant.

Terapia de fond pentru SM-RR activ se bazează pe interferonii beta (IFN beta-1a, beta-1b și peginterferon beta-1a), glatiramer acetat și două orale teriflunomida (AUBAGIO) și fumaratul de dimetil (TECFIDERA).

Tratamentul pentru SM-RR foarte activ se bazează pe natalizumab (TYSABRI) și fingolimod (GILENYA) care au o autorizație de introducere pe piață restricționată la aceste forme mai severe.

Două alte medicamente pot fi utilizate în caz de eșec al terapierilor anterioare:

- alemtuzumab (LEMTRADA) rezervat pentru formele foarte active de SM-RR



- mitoxatronă (ELSEP - NOVANTRONE și generice) rezervate pentru forme foarte active ale SM-R asociate cu dizabilități progresive rapide când nu există alternativă terapeutică.

Alte imunosupresoare sunt uneori utilizate în afara etichetei, inclusiv rituximab, anti-CD20, pentru tratamentul SM-R.

Medicamente comparator pentru ocrelizumab, relevante în practica clinică din Franța

În funcție de tipul sclerozei multiple recurente următoarele medicamente sunt utilizate în practica medicală:

-Medicamente pentru SM-RR mai puțin activă:

1. glatiramer acetat (Copaxone, Teva Sante) pentru tratamentul SM –RR si nu este indicat in SM progresiva de la inceput sau SM-SP.

Prezintă un beneficiu terapeutic important și beneficiu adițional moderat.

2. interferon beta-1a(Avonex, Biogen) pentru tratamentul SM-RR si pacienții care au prezentat un eveniment unic demielinizant, însoțit de un proces inflamator activ, dacă este suficient de sever pentru a solicita tratament cu corticosteroizi intravenos, dacă posibilele diagnostice diferențiale au fost excluse și dacă acești pacienți sunt luați în considerare cu risc crescut de dezvoltare a SM definita clinic;

-tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă o formă progresivă de SM.

Prezintă un beneficiu terapeutic important și beneficiu adițional moderat.

3. interferon beta 1a(Betaferon,Bayer) pentru pacientii care au prezentat un eveniment unic demielinizant,insotit de un proces inflamator activ si pacientii cu SM-RR cu cel puțin doua focare in ultimii doi ani.

Prezintă un beneficiu terapeutic important și beneficiu adițional moderat.

4. interferon beta 1a (Rebif, Merck) pentru pacientii cu SM-RR cu doua focare in ultimii doi ani si pacientii care au prezentat un eveniment demielinizant insotit de un proces inflamator activ.

-Medicamente pentru forme foarte active sau severe de SM-RR sau forme de SM-SP:

1. Aletuzumab(Lemtrada,Genzyme) pentru tratamentul cu SM-RR.

2. Fingolimod (Gilenya, Novartis) pentru tratamentul SM-RR. Fingolimod prezintă un beneficiu terapeutic important și un beneficiu suplimentar minor.



Eficacitatea si siguranta medicamentului ocrelizumab

Eficacitatea si siguranta Ocrelizumab în formele active de RMS au fost evaluate versus un comparator activ, interferon beta-la REBIF® (grupul IEN) la cea mai mare doză recomandată în RCP în două studii clinice de fază III identice metodologic (OPERA I si II] și un număr mare de pacienți adulți (1656 de pacienți în total).

Superioritatea ocrelizumab versus IEN a fost demonstrată la 96 de săptămâni în ambele studii cu rezultate similare.

Criterii de includere:

- pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani;
- diagnosticarea SM conform criteriilor revizuite Mc Donald (2010),
- cel puțin două focare clinice documentate în decurs de doi ani sau o erupție clinică documentată în anul anterior includerii,
- pacient stabil neurologic ≥ 30 de zile înainte de selecție și de includere,
- Scorul EDSS11 $\leq 5,5$ la momentul inițial,
- RMN cerebral cu anomalii consistente cu SM la momentul inițial.

Criterii de nonincludere:

- SM-PP,
- durata bolii > 10 ani cu un scor EDSS $\leq 2,0$ la momentul inițial,
- incapacitatea de a efectua un RMN,
- prezența cunoscută a altor tulburări neurologice care imită SM (inclusiv în special: neuromielita optic, boala Lyme, deficit de vitamina B12 netratată, neurosarcoidoză, tulburări boli cerebrovasculare);
- tratamentul cu corticosteroizi sistemici în 4 săptămâni înainte de includere;
- tratamentul anterior cu terapie anti-B vizată (ocrelizumab, atacicept, belimumab sau ofatumumab)
- tratamentul anterior cu alemtuzumab, anti-CD4, cladribină, mitoxantronă, daclizumab, teriflunomidă, laquinimod, iradiere corporală totală sau transplant de măduvă osoasă;
- tratamentul anterior cu ciclofosamidă, azatioprină, mofetif micofenolat, ciclosporina, metotrexat sau natalizumab în 24 de luni înainte de includere (pacienți tratați anterior cu natalizumab au fost eligibile pentru aceste studii numai dacă durata totală a tratamentului a fost mai mică de 1 an)
- tratamentul cu fingolimod sau cu alt modulator al receptorului S1P în ultimele 24 de săptămâni.

Obiective primare:

Rata anuală a recăderilor după 96 de săptămâni de tratament. Conform protocolului, focarele au fost definite prin toate aceste criterii:

- asocierea sau agravarea simptomelor neurologice care pot fi atribuite SM,
-



-
- simptome persistente cel puțin 24 de ore,
 - simptome care nu pot fi atribuite unor factori clinici confuzi (de exemplu febră, infecții, leziuni, reacții adverse);
 - o stare neurologică stabilă sau îmbunătățită timp de cel puțin 30 de zile înainte de debut sau agravarea simptomelor,
 - simptome însoțite de o agravare neurologică obiectivă în concordanță cu o creștere de cel puțin 0,5 puncte în scorul EDSS sau o creștere de 1 punct în cel puțin două zone funcționale sau 2 puncte într-o zonă funcțională (piramidale, cerebeloase, cerebrale, senzoriale sau vizuale).

Obiective secundare:

Principalele criterii secundare au fost prioritizate în următoarea ordine:

1. progresia dizabilității confirmată la 12 săptămâni definită ca prima progresie a dizabilității confirmată la următoarea vizită (cel puțin 12 săptămâni mai târziu - analiza totală a rezultatelor obținute în ambele studii) . Progresia lui handicapul a fost definit ca:

- o creștere ≥ 1 punct în scorul EDSS dacă $\leq 5,5$ la momentul inițial; sau
- o creștere $\geq 0,5$ puncte pe scorul EDSS dacă $> 5,5$ la includere

2. numărul total de leziuni RMN îmbunătățite cu gadolinu la RMN 24, 48 și 96 săptămâni (analiză individuală a ambelor studii);

3. numărul total de leziuni hiperintense în T2 nou și / sau mărit la RMN la 24, 48 și 96 săptămâni (analiză individuală a ambelor studii);

4. Procentajul pacienților cu o îmbunătățire a dizabilității confirmat la 12 săptămâni (analiză comună a celor două studii). Îmbunătățirea handicapului a fost definită ca:

- o scădere a scorului EDSS ≥ 1 punct dacă ≥ 2 și $\leq 5,5$ la includerea sau
- o reducere a scorului $\geq 0,5$ puncte dacă $> 5,5$ la includere;
- acest criteriu nu a fost evaluat la pacienții cu un scor EDSS < 2 la momentul inițial;

5. Progresia de dizabilitate confirmată la 24 de săptămâni definită ca prima evoluție a dizabilității a fost confirmată după 24 de săptămâni (analiză grupata ambelor studii) . Definirea progresiei dizabilității a fost confirmată la 24 de săptămâni a fost similară cu progresia confirmată la 12 săptămâni.

6. numărul total de noi leziuni hipointense T1 detectate la RMN la 24, 48 și 96 săptămâni (analiză individuală a ambelor studii);

7. modificarea scorului compozit funcțional al MSFC între prima includere și săptămâna 96 (analiza individuală a celor două studii);

8. Modificarea procentuală a volumului total al creierului la RMN în săptămâna 24 și săptămâna 96 (analiză individuală a ambelor studii);

9. modificarea scorului componente fizice a scării SF-36 între prima includere și săptămâna 96 (analiză individuală a ambelor studii)





10. Procentul pacienților fără activitate de boală (NEDA) la 96 de săptămâni (analiză individuală a celor două studii). Pacienții care au efectuat întreaga perioadă de 96 de săptămâni de tratament au fost considerate ca având fără semn de activitate dacă nu ar fi prezentat:

- confirmarea progresiei dizabilității la 12 săptămâni,
- sau activitate de boală la RMN (cel puțin o leziune T1 nouă ridicată de gadolinium sau leziuni hiperintense la T2 nou sau mărit).

Caracteristicile pacienților incluși in studiul Opera I si Opera II

Caracteristicile bolii	Grupul Interferon N=829	Grupul Ocrelizumab N=827
Varsta		
Media	37.2(9.2)	37.1(9.2)
Mediana(min.-max.)	37.0(18-55)	38.0(18-56)
Sexul		
Barbati	277(33.4)	286(34.6)
Femei	552(66.6)	541(65.4)
Scor EDSS		
Media	2.8(1.3)	2.8(1.3)
Mediana(min-max)	2.5(0.0-6.0)	2.5(0.0-6.0)
Scor<4,n (%)	627(75.7)	629(76.1)
Durata de la debutul simptomelor bolii (ani)		
Media	6.5(6.1)	6.7(6.2)
Mediana (min-max)	4.8 (0,2-34,9)	5.1(0.2-33.9)
Durata de la diagnosticarea bolii (ani)		
Media	3,9 (4,9)	4,0 (4,9)
Mediana (min-max)	1,7 (0,1-28,5)	1,8 (0,0-28,9)
Numărul de focare din ultimii doi ani		
Numar de pacienți	827	826
Media	1,8 (0,9)	1,8 (0,9)
Mediana	2,0 (1,0-6,0)	2,0 (1,0-8,0)
Numărul de focare din anul precedent		
Numar de pacienți	827	826
Media	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)
Mediana	1,0 (0,0-6,0)	1,0 (0,0-5,0)



Numărul de leziuni T1 evidențiate cu gadolinium		
Numar de pacienți	822	818
Media	1,9 (5,0)	1,8 (4,6)
Mediana	0,0 (0,0-54,0)	0,0 (0,0-56,0)
Numărul leziunilor hipointense la nivelul T1		
Numar de pacienți	822	818
Media	32,9 (35,1)	32,4 (35,2)
Mediana	21,0 (0,0-247,0)	21,0 (0,0-226,0)
Numărul leziunilor la nivelul T2		
Numar de pacienți	824	822
Media	51,0 (37,8)	50,1 (38,8)
Mediana	42,0 (0,0-226,0)	40,0 (1,0-233,0)
Pacienți netratați în prealabil pentru scleroză multiplă în ultimii 2 ani înaintea includerii în studiu	606 (73,4)	605 (73,3)

Un total de 1656 de pacienți au fost incluși în aceste două studii: 821 în OPERA I și 835 în studiul OPERA II, 827 pacienți tratați cu ocrelizumab și 829 tratați cu IFN.

Caracteristicile pacienților au fost comparabile între cele două studii și între grupuri de tratament. Vârsta medie a fost de 37 de ani în grupurile cu IFN și 38 de ani în grupuri ocrelizumab, majoritatea pacienților au fost femei (66%). În medie, primele simptome au apărut cu aproximativ 6,6 ani înainte de includere (median = 5,0 ani) și diagnosticul bolii cu 4 ani înainte de includere (median = 1,8). Scorul mediu EDSS la includere a fost de 2,8 în cele patru grupuri. Aproximativ 26% dintre pacienți au primit deja tratamentul pentru SM-R (în principal acetat de glatiramer și interferon β -1a sau β 1c). Deși protocolul de studiu a permis includerea pacienților cu SM-SP activ nu sunt disponibile date privind tipul de SEP-R la includere (RR versus SP). Potrivit unei analize post-hoc, între 1,9% și 10,2% dintre pacienții incluși în aceste două studii au fost retrospectiv considerați a avea SM-SP activa.



Analiza principală a celor două studii arată, în special, un beneficiu statistic semnificativ și relevant din punct de vedere clinic în favoarea grupului ocrelizumab versus IFN, cu privire la:

1. Rata anuală a de recădere (obiectivul clinic primar) de 46,4% în

OPERA I (RR ajustat = 0,536, CI 95% [0,400, 0,7191, $p < 0,0001$]) și 46,8% în OPERA II (RR ajustat = 0,532; 95% CI [0,397; 0,714]; $p < 0,0001$). Luând în considerare rezultatele analizei

comune a studiilor OPERA I și II, rata de recăderi anuale, apare o recădere la fiecare 6,4 ani în grupul cu ocrelizumab și o recădere la fiecare 3,4 ani în grupul cu IFN. Ocrelizumab crește, prin urmare, perioada de remisiune CU 2,2 ani în comparație cu grupul IFN. Recăderile provoacă simptome acute care influențează calitatea vieții pacienților. Mai mult, un număr mare de recăderi în primii 2 ani de la diagnosticare este semnificativ asociat cu o progresie mai rapidă a dizabilității.

2. Reducerea progresiei dizabilității (CDP=confirmed disability progression) confirmată la 12 și 24 de săptămâni (criterii ierarhizate): o analiza comună a datelor din ambele studii arată o reducere cu 40% din incapacitatea confirmată la 12 săptămâni (HR = 0,60, CI 95% [0,45, 0,81], $p = 0,0006$) și 40% din incapacitatea confirmată la 24 săptămâni (HR = 0,60, CI 95% [0,43, 0,84], $p = 0,0025$).

Ocrelizumab este singurul tratament care a demonstrat o reducere a progresiei dizabilității bolii confirmată la 12 și 24 de săptămâni față de un comparator activ.

Progresia dizabilității a fost confirmată atunci când a crescut scorul EDSS (1,0 puncte pentru scorul EDSS față de momentul inițial 5,5; 0,5 puncte pentru scorul de incluziune EDSS > 5,5) a fost verificată în timpul unei vizite regulate de cel puțin 12 săptămâni / 24 săptămâni după prima documentare a agravării neurologice. Evenimentul inițial de agravare neurologică a apărut în timpul perioadei dublu-orb de 96 de săptămâni.

3. Activitatea RMN a bolii (Criterii secundare de imagistică) în termeni de:

- reducere a numărului total de leziuni T1 captatoare de Gadolinium în timpul RMN la 96 de săptămâni de 94,2% în OPERA I (RR ajustat = 0,058, CI 95% [0,032; 0,104]; $p < 0,0001$) și 94,9% în OPERA II (RR ajustat = 0,051, CI 95% [0,029, 0,089]; $p < 0,0001$). De la prima vizită la 24 de săptămâni, există reducere numerică a leziunilor T1 de 91% în OPERA I [RR ajustat = 0,092, CI 95% [0,042, 0,199]; $p < 0,0001$] și 92% în OPERA II (RR ajustat = 0,077, CI 95% [0,036, 0,1641], $p < 0,0007$);



• reducere a numărului total de leziuni hiperintense T2 noi și / sau mărite la RMN de 77,1% în OPERA I (RR ajustat = 0,229, CI 95% [0,174, 0,300], p <0,0001) și 82,9% în OPERA II (RR ajustat = 0,171, CI 95% [0,130, 0,225], p <0,0001). La ultima vizită la 96 de săptămâni, există și o reducere numerică a leziunilor T2, o reducere de 98% în OPERA I (RR ajustat = 0,077, CI 95% [0,009, 0,032]; p <0,0007) și 97% în OPERA II (RR ajustat = 0,031, CI 95% [0,018, 0,053], p <0,0001).

Criteriile IRM sunt predictive pentru evoluția bolii, apariției recidivelor sau progresia invalidității pe termen lung. Ca urmare, ele sunt criterii importante pentru evaluarea eficacității tratamentului privind progresia dizabilității. Ocrelizumab demonstrează o dispariție aproape completă a activității imagistice IRM a semnelor de boală inflamatorie.

În studiile OPERA, ocrelizumab a crescut semnificativ procentul pacienților cu NEDA în săptămâna 96 comparativ cu IFN beta-1a, în brațul tratat cu Ocrelizumab 47,9% vs brațul tratat cu IFN beta-1a 29,2%. În studiile corelate OPERA, ocrelizumab a crescut semnificativ procentul pacienților cu NEPAD în săptămâna 96 comparativ cu IFN beta-1a, în brațul tratat cu Ocrelizumab 39,3% vs brațul tratat cu IFN beta-1a 21,5%. În plus, datele exploratorii arată că ocrelizumab reduce semnificativ riscul de atingere a scorurilor EDSS ≥4 (handicap relativ sever) și 6 (necesitatea ajutorului unilateral,) față de grupul IFN.

NEDA-indice compozit necesar pentru a evalua absența activității bolii clinice și RMN.

NEPAD-indice compozit ce dorește a evalua absența combinată a progresiei dizabilității și a activității bolii.

NEP- este un obiectiv final compozit care evaluează proporția pacienților cu boală clinică stabilă.

Comisia de Transparență a concluzionat că medicamentul OCREVUS prezintă un beneficiu terapeutic adițional moderat versus Interferonul beta-1a pentru pacienții cu scleroza multiplă recidivant-remitentă în stadiul incipient în funcție de durata bolii și activitatea inflamatorie. Nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului terapeutic în tratamentul pacienților cu SM-R foarte activă sau severă.

Având în vedere datele prezentate, experții francezi au decis că ocrelizumabul prezintă un beneficiu terapeutic important.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

Medicamentul ocrelizumab este recomandat ca o opțiune pentru tratarea sclerozei multiple recurent-remisive la adulți cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice, numai dacă alemtuzumab este contraindicat sau altfel necorespunzător și compania furnizează ocrelizumab în



conformitate cu aranjamentul comercial, conform raportului de evaluare publicat în iulie 2018. Scleroza multiplă poate fi imprevizibilă în stadiile incipiente ale bolii și există adesea o perioadă de observație înainte de începerea tratamentului. Mulți pacienți încep tratamentul cu un tratament de primă linie, cum ar fi beta interferon, glatiramer acetat, fumarat de dimetil sau teriflunomidă, înainte de a trece la alte terapii dacă boala nu mai răspunde sau dacă apar efecte adverse. Alți pacienți, în special cei cu recidivă frecventă sau severă, încep tratamentul cu o terapie mai eficientă, cum ar fi alemtuzumab; unii clinicieni oferă rituximab, dar aceasta nu este o practică de rutină în Marea Britanie. Comitetul a aflat că ocrelizumab va fi oferit pacienților ca terapie de primă linie în cazul celor cărora li se administrează, dar care nu poate tolera efectele secundare ale alemtuzumabului sau nu este oferit pacienților după o terapie anterioară. Experții clinici au remarcat, de asemenea, că nu există reguli clare pentru secvențierea tratamentelor sau pentru întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, în practică, clinicienii ar opri, în general, toate tratamentele atunci când pacienții nu mai pot merge sau când boala lor se mută la scleroza multiplă progresivă secundară.

Compania și-a limitat supunerea la scleroza multiplă recurent-remisivă, mai degrabă decât la forme recurente de scleroză multiplă, așa cum se specifică în autorizația de introducere pe piață.

Ca răspuns la consultări, compania a comparat ocrelizumab cu interferon beta și glatiramer acetat separat. De asemenea, a prezentat o analiză a scenariului în care a presupus că eficacitatea interferonilor beta și acetatului glatiramer a fost echivalentă cu eficacitatea interferonului beta-1a, utilizând datele din studiile OPERA I și II. Comitetul a constatat că, în evaluarea continuă a interferonilor beta și glatiramer acetat pentru tratarea sclerozei multiple, a ajuns la concluzia că eficacitatea clinică, dar nu eficacitatea de cost, de interferoni beta și glatiramer acetat ar putea fi considerate similare. Prin urmare, comisia a concluzionat că este oportună compararea ocrelizumab cu fiecare tratament individual, pentru a evalua pe deplin eficiența sa de cost comparativ cu practica curentă.

2.2.2. SMC

În urma unei reexaminări ocrelizumab este acceptat pentru utilizarea restrictionată în cadrul NHS Scotland.

Indicația terapeutică evaluată: Tratamentul pacienților adulți cu forme recurente de scleroză multiplă (RMS) cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice.

Restricție SMC: tratamentul sclerozei multiple recurente remisive (RRMS) la adulții cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care sunt contraindicate sau altfel nepotrivite pentru alemtuzumab.



Două studii de fază III au identificat superioritatea ocrelizumabului comparativ cu alte tratamente care modifică boala la pacienții adulți cu forme recidive de scleroză multiplă.

Sfatul SMC ia în considerare avantajele unei scheme de acces la pacienți (PAS) care îmbunătățește eficacitatea costului ocrelizumabului și este condiționată de disponibilitatea continuă a PAS în NHSScotland sau de un preț de listă echivalent sau mai mic.

Introducerea ocrelizumab ar oferi o altă opțiune de tratament pentru pacienții cu SM-RR. Doza de întreținere se administrează prin perfuzie iv la fiecare șase luni, ceea ce este mai puțin frecvent decât comparatori și poate reduce sarcinile logistice, administrative și legate de resurse. În acest caz, unii comparatori sunt administrați oral sau prin injecție subcutanată, permițând opțiunea pacientului de auto-administrare.

Eficacitatea și siguranța medicamentului ocrelizumab

OPERA I (n = 821) și OPERA II (n = 835) au fost studii identice de fază III, multicentrice, randomizate, controlate cu comparator activ, dublu-orb, dublu-fals. Ambele studii au comparat ocrelizumab cu interferon beta-1a pentru tratamentul SM-R la pacienții adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 de ani. Pacienții au fost nevoiți să aibă un diagnostic de SM în conformitate cu criteriile McDonald revizuit 2010, scor extins pe scala statutului de invaliditate (EDSS) de la 0 la 5.5 la momentul inițial (scorurile variaza de la 0 la 10 cu scoruri mai mari indicând un grad mai mare de handicap) imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a creierului care arată anomalități care erau în concordanță cu SM. În plus, li s-a cerut să fi avut cel puțin două recăderi documentate clinic în ultimii doi ani sau o recidivă clinică în cursul anului anterior evaluării eligibilității și nici o agravare neurologică timp de cel puțin 30 de zile înainte de evaluarea eligibilității și, dacă este înscris în cadrul studiilor, înainte de prima vizită de studiu.

Ambele studii au întâlnit rezultatele primare și au demonstrat că ocrelizumab a redus semnificativ ritmul anual de recidivă (ARR) cu 46% și respectiv 47% în OPERA I și OPERA II comparativ cu interferonul beta-1a ($p < 0,0001$). Pentru a trata analiza, cu datele cenzurate pentru pacienții care întrerup studiul timpuriu, sunt prezentate în tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1: Rata anuală de recădere (ARR) la săptămâna 96 în grupurile de ocrelizumab și interferon beta-1a din studiile OPERA I și OPERA II

	Opera I		Opera II	
	Ocrelizumab (n=410)	Interferon beta-1a (n=411)	Ocrelizumab (n=417)	Interferon beta-1a (n=418)



ARR la saptamana 96	0.16 (0.12 la 0.20)	0.29(0.24 la 0.36)	0.16 (0.12 la 0.20)	0.29 (0.24 la 0.36)
Rata raportului (95% interval de confidentialitate)	0.54(0.40 la 0.72)	0.54(0.40 la 0.72)	0.53(0.40 la 0.71)	0.53(0.40 la 0.71)
P valoare	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

O estimare cumulată a efectelor adverse pentru OPERA I și OPERA II a arătat că un total de 83% dintre pacienții randomizați la ocrelizumab (688/825) și interferon beta-1a (689/826) au raportat un efect advers. În plus, analiza centralizată a arătat că 7% (58/825) dintre pacienții randomizați la ocrelizumab și 8,8% (73/826) dintre pacienții randomizați la interferon beta-1a au prezentat un efect advers. Întreruperea tratamentului datorată unui efect advers a fost raportată de 3,2% (13/408) și 6,4% (26/409) dintre pacienții randomizați la ocrelizumab și interferon beta-1a respectiv la OPERA I. În OPERA II, 3,8% (16/417) pacienții din grupul tratat cu ocrelizumab și 6% (25/417) dintre pacienții din grupul de interferon beta-1a au întrerupt studiul din cauza unui efect advers.

Costul comparatorilor relevanți

Medicament	Doza	Cost pe ciclu/an(euro)
Ocrelizumab	Doza inițială: 600 mg administrată sub formă de două perfuzii separate de 300 mg IV în două săptămâni. Doze ulterioare: 600 mg perfuzie IV la fiecare 6 luni.	19.160 Euro
Alemtuzumab	Primul ciclu de perfuzare: perfuzii IV de 12 mg / zi în 5 zile consecutive Al doilea ciclu de tratament: 12 mg/zi, timp de 3 zile consecutive, administrat la 12 luni după primul ciclu de tratament. Până la două cicluri suplimentare de tratament, după cum este necesar.	35.225 Euro
Fingolimod	500 micrograme pe cale orală o dată pe zi.	19.110 Euro
Natalizumab	300 mg perfuzie IV la fiecare 4 săptămâni	14.690 Euro
Teriflunomide	14 mg pe cale orală zilnic	13.492 Euro



Interferon beta-1a (subcutanat)	Săptămâni 1 până la 2: 8,8 micrograme subcutanat de trei ori pe săptămână Săptămâni 3 până la 4: 22 micrograme subcutanat de trei ori pe săptămână Săptămâna 5: 44 micrograme subcutanat de trei ori pe săptămână	9.759 Euro Anii urmatori-10.572 Euro
Dimetil fumarat	120 mg pe cale orală de două ori pe zi timp de 7 zile, apoi cu 240 mg de două ori pe zi	9.954 Euro Anii urmatori-9.611 Euro
Interferon beta-1a (intramuscular) IM	30 micrograme IM pe săptămână	8.502 Euro
Glatiramer acetat	20 mg subcutanat zilnic sau 40 mg subcutanat de trei ori pe săptămână	6.013 Euro
Interferon beta-1b	Zilele 1, 3, 5: 62,5 micrograme subcutanat Zilele 7, 9, 11: 125 micrograme subcutanat Zile 13, 15, 17: 187,5 micrograme subcutanat Ziua 19: 250 micrograme subcutanat zile alternative	2.387 Euro

Dozele sunt pentru comparație generală și nu implică echivalența terapeutică. Costurile provenite de la MIMS online la 9 aprilie 2018.

Informații suplimentare: impactul bugetar

Compania a estimat că, în anul 1, 3 508 de pacienți care sunt eligibili pentru tratament cu ocrelizumab vor crește la 3 857 în anul 5 la care s-au aplicat ratele confidențiale de absorbție.

2.2.3. IQWIG

Prezentul raport permite medicilor să utilizeze ocrelizumab în scleroza multiplă recurentă.

Propabilitatea și amploarea beneficiilor suplimentare pentru ocrelizumab sunt reprezentate în tabelul următor.



Chestionare	Indicație	Adecvată Terapie comparativă	Probabilitate și amploare a beneficiului suplimentar
1	Adulți cu RMS, care nu au primit încă o terapie modificatoare a bolii sau pacienți tratați în prealabil cu o terapie modificatoare a bolii, a căror boală nu este puternic activă	IFN- β 1a sau IFN- β 1b sau Glatirameracetat luând în calcul aprobarea	Vârsta < 40 de ani: indicație de beneficiu suplimentar considerabil
			\geq Vârsta 40 de ani: indicație de beneficiu suplimentar minor
2	Adulți cu RMS puternic activă în ciuda tratamentului cu o terapie modificatoare a bolii	Alemtuzumab sau Fingolimod sau Natalizumab sau, dacă este indicată, alternare între terapiile de bază (IFN- β 1a sau IFN- β 1b sau Glatirameracetat luând în considerare aprobarea)	Indiciu spre un Beneficiu suplimentar considerabil

Procedura de obținere a unei declarații globale privind beneficiile adăugate reprezintă o propunere a IQWiG. Valoarea adăugată este decisă de G-BA.

Rezultate (morbiditate, rata anuală de recidivă) - studiu controlat randomizat (RCT), comparație directă: Ocrelizumab vs. IFN - β 1a (pacienți tratați anterior cu RMS foarte activ)



Punctul final al categoriei	Ocrelizumab		IFN-β 1a		Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
Punctul final al studiului	N	pacienți și pacienți cu efecte adverse n (%)	N	pacienți și pacienți cu efecte adverse n (%)	RR [95 %-KI]; Valoarea-p
Mortalitate					
mortalitate totala					
OPERA I	53	0 (0)	59	0 (0)	- ^b
OPERA II	57	1 (1,8)	46	1 (2,2)	0,81 [0,05; 12,55]; 0,878
Total					0,81 [0,05; 12,55]; 0,878
efecte secundare					
UE (prezentate în plus)					
OPERA I	53	49 (92,5)	59	48 (81,4)	-
OPERA II	57	50 (87,7)	46	38 (82,6)	-
SUEs					
OPERA I	53	4 (7,5)	59	6 (10,2)	0,74 [0,22; 2,49]; 0,629 ^c
OPERA II	57	4 (7,0)	46	4 (8,7)	0,81 [0,21; 3,05]; 0,752 ^c
Total					0,77 [0,32; 1,88]; 0,568 ^d
Anulat din cauza UE					
OPERA I	53	2 (3,8)	59	4 (6,8)	0,56 [0,11; 2,92]; 0,488 ^c
OPERA II	57	1 (1,8)	46	1 (2,2)	0,81 [0,05; 12,55]; 0,878 ^c
Total					0,61 [0,15; 2,50]; 0,496 ^d
Gripa asemănătoare					
OPERA I	53	2 (3,8)	59	14 (23,7)	0,16 [0,04; 0,67]; 0,012 ^c
OPERA II	57	1 (1,8)	46	7 (15,2)	0,12 [0,01; 0,90]; 0,040 ^c
Total					0,14 [0,04; 0,46]; 0,001 ^d



Punctul final al categoriei	Ocrelizumab		IFN-β 1a		Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
Punctul final al studiului	N	pacienți si pacienți cu efecte adverse n (%)	N	pacienți si pacienți cu efecte adverse n (%)	RR [95 %-KI]; Valoarea-p
Reacția la locul injectării					
OPERA I	53	0 (0)	59	3 (5,1)	0,16 [0,01; 3,00] ^e ; fără indicație
OPERA II	57	0 (0)	46	2 (4,3)	0,16 [0,01; 3,29] ^e ; fără indicație
Total					0,16 [0,02; 1,32]; 0,089 ^f
Reacția referitoare la o perfuzie					
OPERA I	53	23 (43,4)	59	6 (10,2)	4,27 [1,88; 9,67]; < 0,001 ^c
OPERA II	57	22 (38,6)	46	5 (10,9)	3,55 [1,46; 8,65]; 0,005 ^c
Total					3,94 [2,15; 7,20]; < 0,001 ^d
Infecții și infestații					
OPERA I	53	39 (73,6)	59	33 (55,9)	1,32 [1,00; 1,74]; 0,053 ^c
OPERA II	57	38 (66,7)	46	27 (58,7)	1,14 [0,84; 1,54]; 0,412 ^c
Total					1,23 [1,00; 1,52]; 0,047 ^d
Depresia nu poate fi utilizată					
a: date clinice: OPERA I (02.04.2015) și OPERA II (12.05.2015)					
b: nici o prezentare a estimării efectului și AI, ca neinformativă					
c: Estimator de efecte, 95% -KI: model generalizat de regresie liniară; Valoarea p: testul forestier					
d: Calcul prin meta-analiză IPD					
e: calculul propriu					
f: propriul calcul de la meta-analiză cu efect fix					
g: Pentru infecțiile și infestațiile cu SOC nu au fost disponibile date pentru subpopulația relevantă. Au fost utilizate datele UE din categoria Infecții din modulul 4 A al dosarului (pentru explicații, a se vedea 2.7.2.4.3).					
h: nu există date disponibile pentru subpopulația relevantă					
IFN-β: Interferon-beta; IPD: datele individuale ale pacientului; KI: interval de încredere; n: numărul de pacienți și					
Pacienți cu (cel puțin 1) eveniment; N: RCT: studiu controlat randomizat;					
RCT: studiu controlat randomizat; RMS: recurența sclerozei multiple; RR: risc relativ;					



Rezultate (morbiditate, rata anuală de recidivă) - RCT, comparație directă: Ocrelizumab vs. IFN - β 1a (pacienți tratați anterior cu RMS foarte activ)

Categorie punct final	Ocrelizumab				IFN- β 1a		Ocrelizumab vs. IFN- β 1a
	N ^a	n / Vârsta pacient	Rata anuală de recidivă [95 %-KI]	N	n / Vârsta pacient	Rata anuală de recidivă [95 %-KI]	Rată raport [95 %-KI]; Valoare-p ^b
Morbiditate							
<i>Boala (bazată pe EDSS)</i>							
rata anuală de reîncărcare							
OPERA I	54	16 / 91,1	0,20 [0,11; 0,35]	59	35 / 93,0	0,47 [0,29; 0,77]	0,42 [0,20; 0,86]; 0,016
OPERA II	57	7 / 100,8	0,07 [0,03; 0,16]	47	19 / 73,2	0,25 [0,12; 0,51]	0,26 [0,09; 0,74]; 0,011
Total							0,36 [0,20; 0,65]; < 0,001 ^b
rata anuală de recădere după severitate - moderată / severă (prezentată în plus)							
OPERA I	54	8 / 91,1	0,10 [0,05; 0,22]	59	19 / 93,0	0,25 [0,14; 0,46]	0,40 [0,16; 1,03]; 0,053
OPERA II	57	3 / 100,8	0,02 [0,003; 0,08]	47	11 / 73,2	0,08 [0,02; 0,27]	0,21 [0,05; 0,92]; 0,035
Total							0,32 [0,14; 0,72]; 0,005 ^b
rata anuală de recădere după severitate - dificilă (arătată suplimentar)							
OPERA I	54	2 / 91,1	0,02 [0,01; 0,10]	59	4 / 93,0	0,06 [0,02; 0,16]	- ^c
OPERA II	57	0 / 100,8	- ^c	47	1 / 73,2	- ^c	- ^c
Total							0,36 [0,07; 1,91]; 0,208 ^b
a: rata anuală de recidivă ajustată, mărimea efectului, AI și valoarea p de la modelul binomial negativ, ajustat pentru regiune și EDSS la momentul inițial							
b: Calcul prin meta-analiză IPD							
c: nici o prezentare a estimării efectului și AI, ca neinformativă							
EDSS: Scala extinsă a stării de invaliditate; IFN- β : Interferon-beta; IPD: datele individuale ale pacientului; KI: interval de încredere; n: Numărul de episoade de boală; N: Numărul de pacienți evaluați; RCT: studiu controlat randomizat; vs: versus							



Rezultate (morbiditate, timp până la eveniment) - RCT, comparație directă: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a (pacienți tratați anterior cu RMS foarte activ)

Punctul final al categoriei	Ocrelizumab		IFN-β 1a		Ocrelizumab vs. IFN-β 1a
Punctul final al studiului	N	Timpul median până la eveniment în luni [CI 95%] Pacienții cu eveniment n (%)	N	Timpul median până la eveniment în luni [CI 95%] Pacienții cu eveniment n (%)	RR [95 %-KI]; Valoarea-p
Morbiditate					
<i>Recidiva bolii (bazată pe EDSS) (prezentată suplimentar)</i>					
OPERA I	54	n. e. 12 (22,2)	59	n. e. [19,0; n. e.] 22 (37,3)	0,44 [0,22; 0,91]; 0,022 ^a
OPERA II	57	n. e. 7 (12,3)	47	n. e. 11 (23,4)	0,45 [0,17; 1,15]; 0,087 ^a
Total					0,44 [0,25; 0,79]; 0,004 ^b
confirmată progresia dizabilității (bazată pe EDSS)					
OPERA I	54	n. e.	59	n. e. 8 (13,6)	0,38 [0,10; 1,45]; 0,144 ^a
OPERA II	57	n. e.	47	n. e. 6 (12,8)	0,72 [0,23; 2,23]; 0,568 ^a
Total					0,54 [0,23; 1,27]; 0,154 ^b
a: Efectul de măsurare și KL de 95% din modelul riscului proporțional Cox, stratificat pe regiune și EDSS la momentul inițial; Valoarea p: test log-rank					
b: Calcul prin meta-analiză IPD					
c: Analiza timpului de eveniment cu înlocuirea valorilor lipsă după strategia de înlocuire 1 (a se vedea secțiunea 2.7.2.4.3)					
EDSS: Scala extinsă a stării de invaliditate; HR: Grad de periculozitate; IFN-β: Interferon-beta; IPD: datele individuale ale pacientului; KI: interval de încredere; n: Numărul de pacienți cu (cel puțin 1) eveniment; N: Numărul de pacienți evaluați; n. e. neatins; RCT: studiu controlat randomizat; vs:					



Rezultate (morbiditate, echilibru) - RCT, comparație directă: Ocrelizumab vs. IFN-p1a (pacienți pre-tratați cu RMS foarte activ)

Categorie punct final	Ocrelizumab			IFN-β 1a			Ocrelizumab vs. IFN-β 1a MD [95 %-KI]; Valoare-p ^b
	Punct final Studiu	N ^a	Valorile la începutul studiilor MW (SD)	Schimbare la săptămâna 96 MW (SE) b	N	Valorile la începutul studiilor MW (SD)	
Morbiditate							
SF-36 Vitalitate ^c							
OPERA I	41	-0,05 (0,74)	0,26 (0,09)	44	0,14 (0,60)	0,26 (0,09)	0,00 [-0,22; 0,23]; 0,978
OPERA II	43	-0,03 (0,50)	0,41 (0,06)	30	-0,05 (0,66)	0,10 (0,07)	0,32 [0,15; 0,48]; < 0,001 Hedges' g: 0,89 [0,41; 1,38] ^d
Total		Heterogenitate: Q = 5,05; df = 1; p = 0,025; I ² = 80,2 % ^e					
Severitatea handicap Perioadă de mers pe jos de 25 de pași							
OPERA I	43	-	0,96 [0,85; 1,08] ^h	45	-	1,04 [0,92; 1,19] ^h indicație;	ROM: 0,92 [0,78; 1,08]; fără
OPERA II	45	-	0,89 [0,79; 1,01] ^h	34	-	1,12 [0,97; 1,30] ^h indicație;	ROM: 0,79 [0,66; 0,96]; fără
Total		ROM: 0,85 [0,75; 0,95]; fără indicație ⁱ					
Testul de severitate a dizabilității pe 9 hole peg							
OPERA I	42	-	0,93 [0,89; 0,97] ^h	47	-	0,93 [0,89; 0,97] ^h indicație;	ROM: 1,00 [0,95; 1,06]; fără
OPERA II	48	-	0,89 [0,85; 0,94] ^h	35	-	1,00 [0,94; 1,06] ^h indicație;	ROM: 0,89 [0,83; 0,96]; fără
Total		Heterogenitate: Q=6,29; df=1; p=0,012; I ² =84,1 % ^e					
PASAT de severitate a dizabilității							
OPERA I	43	45,38 (10,87)	4,19 (1,49)	45	44,39 (12,04)	6,64 (1,58)	-2,45 [-6,29; 1,39]; 0,208
OPERA II	46	40,19 (12,12)	8,77 (1,31)	31	39,44 (12,75)	5,96 (1,59)	2,82[-1,07; 6,70]; 0,153
Total		-0,12 [-2,85; 2,60]; 0,928 ⁱ					



Împiedicat de oboseală							
totalurile mFIS OPERA I41		38,88	-3,13 (2,24)				
		(20,52)		45	35,79	-8,90	5,77 [0,00; 11,54];
					(20,07)	(2,44)	0,0499
OPERA II	44	39,31	-4,08 (2,54)	30	35,09	-3,22	-0,86 [-8,32; 6,60];
		(20,74)			(19,50)	(2,98)	0,819
Total							2,27 [-2,36; 6,90];
							0,334¹

Pentru obiectivul final mortalitatea totală se arată atât în partea Ocrelizumab cât și în partea IFN- β - 1a a studiului OPERA în total o experiență. În total nu reiese niciun indiciu pentru un beneficiu adăugat al utilizării de Ocrelizumab în comparație cu IFN- β 1a, prin asta este demonstrat un beneficiu suplimentar.

Pentru rezultatul final recidivarea bolii va fi considerată relevantă practic rata anuală de recidivă. În meta-analiză se arată o diferență considerabilă între Ocrelizumab și IFN- β -1a. Prin urmare reiese pentru obiectivul final o trimitere spre o întrebuintare suplimentară a ocrelizumab în comparație cu IFN- β 1a.

Pentru progresia confirmată a progresiei dizabilității, nu a existat o diferență statistic semnificativă între grupurile de tratament din meta-analiză. Prin urmare, nu există nici un indiciu al beneficiului suplimentar al ocrelizumabului în comparație cu IFN- β 1a, prin urmare nu se dovedește un beneficiu suplimentar.

2.2.4. G-BA

Medicamentul ocrelizumab a fost evaluat de Comitetul federal comun (G-BA) indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu forme recurente de scleroza multiplă cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice în funcție de:

1. beneficiul suplimentar al medicamentului în raport cu terapia medicamentului.
2. numărul de pacienți sau delimitarea grupurilor de pacienți eligibili pentru tratament.

1. Beneficiul suplimentar al medicamentului în raport cu terapia medicamentului au analizat următoarele:

a) Pacienții adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nici o terapie de modificare a bolii sau pacienți adulți a căror boală nu este foarte activă:



Terapia comparativă corespunzătoare:

- Interferon beta-1a sau interferon beta-1b sau glatiramer acetat, luând în considerare autorizația

Gradul și probabilitatea de beneficii suplimentare față de interferonul beta-1a:

Dovezi privind un beneficiu suplimentar minor.

b) Pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală extrem de activă, în ciuda tratamentului cu terapie care modifică boala.

Terapia comparativă corespunzătoare:

- Alemtuzumab sau fingolimod sau natalizumab sau, dacă se indică, trecerea în terapia de bază (interferon beta-1a sau interferon beta-1b sau acetat de glatiramer, luând în considerare autorizarea)

Gradul și probabilitatea de beneficii suplimentare față de alemtuzumab sau fingolimod sau natalizumab sau, dacă este cazul, o modificare a terapiilor de bază:

Un beneficiu suplimentar nu este dovedit.

c) Pacienți adulți cu scleroză multiplă primară progresivă (PPMS), caracterizată prin durata bolii și gradul de invaliditate, precum și caracteristici imagistice tipice activității inflamatorii:

Terapia comparativă corespunzătoare Cea mai bună asistență de sprijin

Cea mai bună asistență medicală este înțeleasă ca terapie care asigură cel mai bun tratament pentru pacienți, pentru ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții.

Gradul și probabilitatea de a beneficia în comparație cu cel mai bun suport-asistență:

Indicii privind un beneficiu suplimentar minor.

Rezultatele studiului pe puncte finale:

a) Pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) care nu au primit încă nicio terapie de modificare a bolii sau pacienți adulți pre-tratați a căror boală nu este foarte activă:

Studiul OPERA I și OPERA II: Ocrelizumab vs. IFN-β 1a

b) Pacienți adulți cu scleroză multiplă recurentă-remisivă (RMS) cu boală foarte activă, în ciuda tratamentului cu terapie modificatoare a bolii1:

Nu există date suficiente pentru a evalua beneficiile adăugate.

c) Pacienții adulți cu scleroză primar progresivă (PPMS), caracterizată prin durata bolii și gradul de invaliditate, precum și caracteristici imagistice tipice activității inflamatorii:

Studiul ORATORIO: Ocrelizumab + BSC vs. Placebo + BSC.





1. Numărul de pacienți sau delimitarea grupurilor de pacienți eligibili pentru tratament

a) Pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nici o terapie de modificare a bolii sau cu pacienți adulți care modifică boala adultă a căror boală nu este foarte activă:

-aproximativ 134.000 - 149.000 de pacienți

b) Pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală extrem de activă, în ciuda tratamentului cu terapie care modifică boala:

-aproximativ 15.500-17.000 de pacienți

c) Pacienții adulți cu scleroză multiplă primară progresivă (PPMS), caracterizată prin durata bolii și gradul de invaliditate, precum și trăsăturile imagistice tipice activității inflamatorii:

-aproximativ 15.800 - 16.200 de pacienți

Costurile terapiei

Costul anual al terapiei:

a) Pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nici o terapie modificatoare de boala sau pacienți adulți a căror boală nu este foarte activă:

Numele terapiei	Costurile anuale de tratament
Produsul care urmează să fie evaluat	
Ocrelizumab	31.426,12 €
Prestații suplimentare necesare pentru asigurarea de sănătate	150,30 €
Total	31.576,42 €
Terapie de comparare adecvată	
Interferon beta-1a	19.933,42 €
Interferon beta-1b	16.029,11 €
Glatirameracetat	11.263,55 €

Costuri după deducerea reducerilor legale (Stand Lauer-Taxe: 15.07.2018)

b) Pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală extrem de activă, în ciuda tratamentului cu terapie care modifică boala:



Numele terapiei	Costurile anuale de tratament
Produsul care urmează să fie evaluat	
Ocrelizumab	31.426,12 €
Prestații suplimentare necesare pentru asigurarea de	150,30 €
Total	31.576,42 €
Terapie de comparare adecvată	
Schimbarea terapiei cu alemtuzumab sau natalizumab sau fingolimod	
Alemtuzumab	50.232,90 € (anul 1)
Prestații suplimentare necesare pentru asigurarea de sănătate	58,00 €
Total	50.290,90 € (anul1)
Fingolimod	22.142,50 €
Natalizumab	29.781,70 €

Numele terapiei	Costurile anuale de tratament
Schimbarea în terapia de bază, dacă este cazul	
Interferon beta-1a	19.933,42 €
Interferon beta-1b	16.029,11 €
Glatirameracetat	11.263,55 €

Costuri după deducerea reducerilor legale (Stand Lauer-Taxe: 15.07.2018)

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Ocrelizumabum este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Bulgaria, Cehia, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Letonia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Spania și Suedia.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE

Asociația Neurologilor Britanici a publicat în anul 2015 un ghid clinic [10] care cuprinde opțiunile terapeutice recomandate în scleroza multiplă. S-a observat că tratamentele modificatoare ale bolii au un impact semnificativ în scleroza multiplă de aceea se recomandă începerea tratamentului cât mai devreme,



la pacienții eligibili. În scleroza multiplă recurent-remisivă schemele terapeutice sunt complexe și necesită o bună înțelegere a activității, riscurilor și beneficiilor tratamentului.

Următoarele medicamente sunt indicate în tratamentul sclerozei multiple:

- interferonii – β , acetatul de glatiramer, fingolimod, teriflunomid, dimetil fumarat, natalizumab și **alemtuzumab** – pentru reducerea ratei recidivelor și acumulării leziunilor cerebrale în SMRR; studiile clinice sunt limitate, grupurile de control au prezentat diferențe remarcabile între trialuri; experții propun clasificarea acestor 7 medicamente în două clase în funcție de eficacitate:
 - 1) agenți cu eficacitate moderată, care produc reducerea recăderilor în medie cu 30-50% - interferonii – β , acetatul de glatiramer, fingolimod, teriflunomid, dimetil fumarat; fiind agenți de uz oral, dimetil fumarat și fingolimod sunt considerate cele mai eficiente terapii din această grupă; interferonii – β și acetatul de glatiramer prezintă o bogată experiență clinică care confirmă profilul lor de siguranță pe termen lung, ele fiind alese de persoanele cu boală instabilă care nu doresc să își asume alte riscuri;
 - 2) agenți cu eficacitate crescută, de peste 50% - **alemtuzumab** și natalizumab se administrează în forme active ale bolii, când s-au înregistrat recăderi în ultimul an sau după interferon- β , cu cel puțin o leziune RMN accentuată de gadoliniu sau cel puțin 9 leziuni T2-hiperintensive pe RMN-ul cranian; profilul de siguranță variază considerabil pentru aceste medicamente; comparațiile indirecte efectuate sugerează că alemtuzumab și natalizumab au o eficacitate similară, mai mare decât primii agenți;
- mitoxantrona prezintă efecte adverse semnificative și nu s-a dovedit superioară, ca eficacitate, comparativ cu noile medicamente mai eficiente.

Jurnalul Mondial al Cazurilor Clinice a publicat în anul 2015 un ghid de tratament pentru pacienții diagnosticați cu scleroza multiplă. În articol se precizează că scleroza multiplă este o boală neurologică cronică cu etiologie necunoscută care prezintă un proces inflamator extins la nivelul sistemului nervos central ce conduce la o demielinizare multifocală și axonală cu pierdere de materie albă, dar și cenușie din creier și măduva spinării. Manifestările clinice sunt heterogene și depind de localizarea anatomică a leziunilor inflamatorii ca rezultat al demielinizării acute, cronice și afectării neuroaxonale, care este în majoritatea cazurilor, ireversibilă. Interferonii-beta, acetatul de glatiramer și dimetil fumaratul sunt tratamente de primă linie în scleroza multiplă recurent-remisivă. Natalizumab și **alemtuzumab** sunt opțiuni de linia a doua, iar mitoxantrona este administrată ca a treia linie de tratament.



Fingolimod este aprobat ca tratament de linia a doua în Uniunea Europeană și de primă linie în SUA, Canada și alte state. Azatioprina și ciclofosfamida nu sunt autorizate pentru tratamentul sclerozei multiple dar se cunosc cazuri de utilizare *off-label* ca terapie de prima sau a doua linie.

5. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul ocrelizumab a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, și menționate în O.M.S. nr. 487/2017.

5.1 DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni

Conform unui studiu realizat de către Hanne Lunde și colaboratorii, publicat în revista J Neurology în anul 2017, speranță medie de supraviețuire în cazul pacienților cu scleroză multiplă este de 74,7 ani, comparativ cu 81,8 ani în populația generală ($p < 0,001$). Studiul a vizat populația din vestul Norvegiei. Conform aceluiași studiu speranță medie de supraviețuire a pacienților cu scleroză multiplă, primar progresivă este de 71,4 ani, iar în cazul pacienților cu forma remitent-recurentă aceasta a fost raportată la 77,8 ani ($p < 0,001$). Rata de mortalitate standardizată în populația generală a fost de 2,7 ($p > 0,0001$), de 2,4 în cazul pacienților cu scleroză multiplă forma remitent-recurentă și respectiv de 3,9 în cazul pacienților cu scleroză multiplă forma primar progresivă.

Rezultatele acestui studiu atestă că speranță medie de supraviețuire a pacienților cu scleroza multiplă este redusă cu aproximativ 7 ani, comparativ cu durata de viață a populației generale.

Alte date din literatura de specialitate sugerează o reducere a speranței de supraviețuire în cazul pacienților cu scleroză multiplă față de populația generală, de 7-14 ani.

5.2 DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni

Supraviețuirea medie a pacienților cu scleroză multiplă forma recurentă nu fost evaluată în cadrul studiului OPERA Isi II, însă analiza efectuată în cadrul raportului IQWIG atestă că medicamentul ocrelizumab nu influențează mortalitatea acestor pacienți.



5.3 DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

Conform informațiilor publicate pe site-ului Orphanet, scleroza multiplă în plăci la adulți, forma primar progresivă nu aparține categoriei bolilor rare. Însă alte variante ale sclerozei multiple, precum scleroza multiplă pediatrică, neuromielita optică sau scleroza multiplă acută Marburg sunt considerate boli rare.

6. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. NICE/SMC – cu restricții comparativ cu RCP	7	7
2.2. IQWIG/GBA – medicamentul ocrelizumab aduce un beneficiu terapeutic adițional față de comparator	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 15 țări	25	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	0	0
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	0	0
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	0	0
TOTAL PUNCTAJ	62	

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ocrelizumabum întrunește punctajul de admitere condiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

8. RECOMANDĂRI

Având în vedere că există dovezi privind un beneficiu suplimentar minor pentru ocrelizumab versus interferon beta-1a sau interferon beta-1b sau glatiramer acetat, în cazul pacienților adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nici o terapie de modificare a



bolii sau pacienți adulți a căror boală nu este foarte activă, conform raportului G-BA, recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI ocrelizumabum, cu adresabilitate către această categorie de pacienți.

9. PRECIZĂRI DETM

1. Având în vedere nevoile pacienților cu scleroză multiplă pentru accesul la tratamentul cu Ocrevus, în lipsa altei alternative terapeutice, compania Roche prin adresa cu nr. 27522/23.01.2019 a solicitat evaluarea cu prioritate a dosarelor medicamentului Ocrevus, în locul altor dosare depuse anterior de compania Roche, respectiv în locul dosarelor depuse la ANMDM în data de 24.10.2017 și 04.04.2018. Prin urmare, evaluarea DCI ocrelizumabum cu indicația de scleroză multiplă forma recurentă, a fost prioritizată.
2. La data de 25 iunie a fost publicat în Registrul Uniunii Europene, Decizia Comisiei Europene nr. (2019) 4859 din 20 iunie 2019 de aprobare a modificărilor aduse prin procedura PSUSA: **EMA/H/C/PSUSA/00010662/201809** pentru DC Ocrevus, DCI Ocrelizumab prin care s-a modificat eroarea de traducere, la pct. 4.1, 5.1 din „boală activă definită prin caracteristici clinice și imagistice” în „boală activă definită prin caracteristici clinice **sau** imagistice”.

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu Costinescu

