



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

OCRELIZUMABUM

INDICAȚIE

- **tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii**

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 - Germania

1.6. Tip DCI: nouă

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

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrații	300 mg
Calea de administrare	Perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajelor	Cutie cu 1 flacon; 70 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 Ocrevus [1]

Indicații terapeutice	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Ocrevus este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii	<ul style="list-style-type: none">❖ 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.

Pe site-ul WHO/ATC DDD pentru ocrelizumab este de 3.29 mg.



Informații suplimentare din RCP

Adulți cu vârsta peste 55 de ani și pacienți vârstnici

Pe baza datelor limitate disponibile nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu vârsta peste 55 de ani. Pacienții înrolați în studiile clinice aflate în desfășurare vor fi tratați în continuare cu ocrelizumab în doză de 600 mg, la interval de șase luni, după ce depășesc vârsta de 55 de ani.

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea Ocrevus la pacienții cu insuficiență renală nu au fost studiate oficial. Au fost incluși în studii clinice pacienți cu insuficiență renală ușoară. Nu există experiență la pacienți cu insuficiență renală moderată și severă. Ocrevus este un anticorp monoclonal care se elimină prin catabolism (de exemplu, prin descompunere în peptide și aminoacizi), așadar nu este așteptat ca la pacienții cu insuficiență renală să fie necesară o modificare a dozei.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea Ocrevus la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost studiate oficial. Au fost incluși în studii clinice pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Nu există experiență la pacienți cu insuficiență hepatică moderată și severă. Ocrevus este un anticorp monoclonal care se elimină prin catabolism (și nu prin excreție hepatică), așadar nu este de așteptat ca la pacienții cu insuficiență hepatică să fie necesară o modificare a dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ocrevus la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Ocrelizumabum, indicat în tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii, a fost evaluat de autoritățile competente franceze în vederea stabilirii statutului de rambursare [2].

Necesitatea introducerii medicamentului ocrelizumab în practica medicală curentă din Franța

Scleroza multiplă în plăci (SMP) este o boală cronică inflamatorie demielinizantă a sistemului nervos central (SNC) reprezentând prima cauză de dizabilitate la adultul tânăr în Franța. Prevalența sa este estimată la o medie de 87.000 de cazuri pe an în Franța [3] iar diagnosticul său se bazează pe o combinație de criterii clinice și radiologice [4]. SMP-PP (primar-progresivă) se caracterizează printr-o agravare continuă și ireversibilă a dizabilității față de începutul bolii, fără faza de remisie și cu o activitate inflamatorie de obicei mai slabă. Cu toate acestea, se observă perioade de fluctuație alternând cu cele de stabilitate. Formele primar-progresive apar în general mai târziu decât cele remitente-recurente (în jurul vârstei de 40 de ani) și au aceeași frecvență atât la bărbați cât și la femei. La momentul dat, niciun medicament folosit în tratamentul SMP-PP nu avea autorizație de punere pe piață. Strategia de management pentru acești pacienți se bazează în principal pe îngrijire și suport (reabilitare, ajutor mecanic, tratamentul spasticității). Imunosupresoarele clasice (inclusiv metotrexat și ciclofosamidă) au fost utilizate în mod obișnuit în scleroza multiplă în plăci primar progresivă (SMP-PP), dar utilizarea lor tinde să scadă în favoarea



rituximabului (alt anticorp anti-CD20), a cărui utilizare a crescut semnificativ în Franța și Europa în ultimii ani. [5,6,7].

Cu titlu informativ, Biotina în doze mari este de asemenea utilizată în Franța în formele de SMP-PP în contextul unei autorizații temporare de utilizare, în studiul de cohortă din iunie 2016, actualmente peste 6500 de pacienți fiind tratați cu acest medicament. [8] Per ansamblu, există o nevoie medicală nesatisfăcută de medicamente noi și bine tolerate și de a demonstra eficacitatea lor în prevenirea invalidității pe termen lung la toți pacienții cu SMP-PP.

Comparatori clinic relevanți pentru ocrelizumab

În raportul HAS sunt precizați următorii comparatori în practica medicală din Franța care pot fi utilizați în tratamentul SMP-PP:

1. Medicamente folosite și în formele de SMP-R (recurente) : Natalizumab, Fingolimod, Terflunomide, Interferon Beta, Mitoxantron acetat
2. Imunosupresoare : Micofenolat mofetil, Ciclofosfamida, Azatioprina, Metotrexat
3. Rituximab – un alt anticorp anti-CD20, utilizat în Franța și în Europa [5,6,7]

Comparatori non-medicamentoși pentru ocrelizumab

1. Tratamente simptomatice ale durerii și spasticității (Baclofen, Dantrolen, toxina botulinică administrată intramuscular);
2. Tratamente simptomatice și preventive ale afecțiunilor genito-urinare;
3. Neurotomii, radicotomii în spasticitatea severă
4. Dispozitive medicale în funcție de tipul de handicap

Nu există comparatori clinici relevanți pentru Ocrevus în această indicație. Comisia de Transparență subliniază utilizarea imunosupresoarelor în general, și în particular utilizarea Rituximab dar nu există o dovadă clinică în ceea ce privește demonstrarea eficacității în stadiul precoce al SMP-PP.

Eficacitatea medicamentului Ocrevus

În vederea evaluării tehnice, producătorul a depus rezultatele obținute din studiul clinic ORATORIO [9] un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb în care se analizează rezultatele Ocrelizumab versus placebo:

Referință	Studiul ORATORIO [9]
Tipul studiului	Studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, Ocrelizumab versus placebo
Data și durata studiului	Debutul studiului (primul pacient inclus): 03.03.2011 Data preluării datelor pentru analiza principală: 24.07.2015
Obiectivul principal al studiului	Demonstrarea superiorității Ocrelizumab versus placebo în ceea ce privește evoluția dizabilității confirmat la 12 săptămâni la pacienții cu SMP-PP



METODA	
Criterii principale de includere	<ul style="list-style-type: none">○ Pacienți cu vârsta între 18 și 55 de ani;○ Diagnostic de SMP-PP conform criteriilor lui Mac Donald;○ Scor EDSS $\geq 3,0$ și $\leq 6,5$ la includerea în studiu;○ Scorul evaluării funcțiilor piramidale utilizând scala Kurtzkl $\geq 2,0$○ Durata bolii<ul style="list-style-type: none">○ < 15 ani pentru pacienții cu un scor EDSS > 5.0 la includere○ >15 ani pentru pacienții cu un scor EDSS ≤ 5.0 la includere○ Pacient care prezintă (sau are în antecedente) un nivel ridicat al IgG sau căruia i se detectează prezența unei benzi oligoclonale IgG prin focalizare electrică în LCR
Criterii principale de non-includere	<ul style="list-style-type: none">○ Antecedente de SMP-RR, SMP-SP sau SMP-R (recurentă) cu pusee;○ Imposibilitatea de a realiza un RMN○ Prezența altor afecțiuni neurologice (în special afecțiuni ischemice cerebrovasculare, ischemie medulară, neuromielita optică, boala Lyme, antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă);○ Tratament anterior cu terapie țintită pentru limfocitele B (rituximab, ocrelizumab, atacicept, belimumab, ofatumumab);○ Tratament anterior cu alemtuzumab, antiCD4, cladribină, ciclofosamidă, mitoxantron, azatioprină, micofenolat mofetil, ciclosporină, metotrexat, iradiere corporală totală, grefă de maduvă osoasă, natalizumab sau FTY720;○ Tratament cu interferon β, imunoglobulina IV, plasmaforeză sau orice alt imunomodulator în cele 12 săptămâni anterioare randomizării;○ Tratament cu corticoid sistemic în ultimele 4 săptămâni anterioare randomizării
Medicamentele investigate	<p>Pacienții au fost randomizați (2:1) pentru a primi:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Grupul ocrelizumab: ocrelizumab 600 mg IV la interval de 24 de săptămâni, administrată în două perfuzii IV de 300 mg la distanță de 14 zile○ Grupul placebo: placebo.○ NB: posologia ocrelizumab este ușor modificată față de cea autorizată. Începând cu cel de-al doilea ciclu de ocrelizumab doza autorizată este de 600 mg într-o singură perfuzie. Fiecare doză de tratament a fost precedată de o perfuzie IV de 100mg metilprednisolon (sau echivalentul său) pentru a reduce riscurile reacțiilor adverse la perfuzie (RAP). Se recomandă de asemenea un pretratament cu antialgic și antihistaminic. Tratamentul trebuie urmat până la decizia pacientului sau a investigatorului în funcție de evoluția clinică a bolii sau până la apariția:



	<ul style="list-style-type: none">○ Unei reacții asociate perfuziei (RAP) de grad ≥ 4 de la perfuzia precedentă;○ Unei sarcini○ Virusului hepatitei B sau C activă (diagnosticat nou sau reactivare)○ TBC forma activă (diagnosticat nou sau reactivare)○ Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LEMP) Randomizarea (2:1) a fost stratificată după cum urmează: <ul style="list-style-type: none">○ Regiunea geografică de includere: SUA versus restul lumii○ Vârsta (≤ 45 vs. > 45)
Criterii principale de evaluare a eficacității	Evoluția dizabilității confirmată la 12 săptămâni definită ca întârzierea apariției unei prime evoluții a dizabilității confirmată la următoarea vizită (12 săptămâni mai târziu). Evoluția dizabilității a fost definită ca: <ul style="list-style-type: none">○ Creșterea cu 1 punct a scorului EDSS și $\leq 5,5$ la includere sau○ Creșterea cu 0,5 puncte a scorului EDSS și $> 5,5$ la includere Evaluarea scorului EDSS a fost făcută de către investigatori diferiți față de cei responsabili cu urmărirea pacienților sau îngrijirii acestora.
Criterii secundare de evaluare a eficacității	<ul style="list-style-type: none">○ Întârzierea apariției unei dizabilități confirmată la 24 de săptămâni;○ Variația timpului de mers pe o distanță de 25 de picioare (7,62 metri- time 25-foot walk)○ Variația volumului total al leziunilor hiperintense în T2 la RMN între data includerii și săptămâna 120;○ Variația volumului cerebral la RMN între săptămâna 24 și săptămâna 120;○ Variația scorului componentei fizice pe scara calității vieții SF36 între data includerii și săptămâna 120.○ Criterii secundare de evaluare exploratorii non-ierarhizate:<ul style="list-style-type: none">○ Scor de fatigabilitate (Modified Fatigue Impact Scale- MFIS)○ Componenta mentală pe scara calității vieții SF36
Mărimea eșantionului	Numărul de subiecți necesari a fost calculat pentru a compara timpul până la progresia invalidității confirmate la 12 săptămâni între cele două grupuri. Presupunând că procentul pacienților cu progresie de dizabilitate confirmat la 12 săptămâni după 2 ani de urmărire ar fi de 30% în grupul tratat cu ocrelizumab și 43% în grupul placebo, un total de 630 de pacienți trebuie incluși pentru a evidenția această diferență cu o creștere de 80%, un risc de eroare de 1% și un număr de ieșiri premature din studiu de aproximativ 20%.
Metoda de analiză a rezultatelor	Populația principală analizată pentru eficacitate: ITT (toți pacienții randomizați). Populația principală analizată pentru toleranță : ITT modificat (toți pacienții randomizați și care au primit minim o doză de tratament) Protocolul prevede o perioadă de dublu-orb de minim 120 de săptămâni (corespunzător a 5 cicluri ocrelizumab). Criterii principale de evaluare Comparația timpului până la progresia dizabilității confirmată la 12 săptămâni a fost efectuată cu un test logrank ajustat la factorii de stratificare. Un model Cox



	<p>a fost utilizat pentru a estima gradul de risc (HR). Conform protocolului, analiza finală urma să fie efectuată după ce ultimul pacient inclus a terminat 120 săptămâni de tratament dublu-orb</p> <p>Criterii secundare de evaluare</p> <p>Pentru a controla inflația riscului α datorită mai multor analize, protocolul prevedea o analiză ierarhică a criteriilor secundare de judecată cu următoarea secvență:</p> <ol style="list-style-type: none">1. întârzierea apariției unei dizabilități confirmată la 24 de săptămâni,2. variația timpului de mers pe jos pe o distanță de 25 de picioare (7,62 metri pe zi, 25-foot walk)3. modificarea volumului total al leziunilor hiperintense T2 la RMN între momentul inițial și săptămâna 120,4. modificarea volumului cerebral la RMN între săptămâna 24 și săptămâna 120,5. modificarea scorului componente fizice a scalei calității vieții SF36 între includere și săptămâna 120. <p>În absența superiorității statistice a unuia dintre aceste criterii de evaluare, participanții au fost analizați numai în scopuri exploratorii.</p> <p>Comparația timpului până la progresia dizabilității confirmată la 24 de săptămâni a fost efectuată cu un test logrank ajustat la factorii de stratificare. Un model Cox a fost folosit pentru a estima HR.</p> <p>Timpul de mers pe jos de 25 picioare (25-foot walk) și variația volumului total al leziunilor hiperintense în T2 la RMN au fost analizate cu ajutorul metodei ANCOVA (imputarea datelor lipsă prin metoda LOCF).</p> <p>Efectul tratamentului a fost estimat utilizând un model mixt cu măsuri repetate (MMRM).</p> <p>Schimbarea volumului cerebral la RMN și modificarea scorului componente fizice a Scalei calității vieții SF36 au fost analizate cu MMRM.</p>
--	--

¹Scorul EDSS este o scală considerată validă pentru măsurarea gradului de dizabilitate în SMP. Acest scor variază între 0 (examen neurologic normal) și 10 (deces datorat bolii). Un scor EDSS mai mare sau egal cu 5 corespunde unui grad de dizabilitate suficient de sever pentru a împiedica desfășurarea în condiții de normalitate a activităților pe parcursul unei zile, iar un scor EDSS mai mare sau egal cu 7 corespunde unei incapacități de deplasare mai mult de 5m fără ajutor.

Rezultate

În acest studiu au fost incluși 732 de pacienți: 488 în grupul ocrelizumab și 244 în grupul placebo. Vârsta mediană a pacienților la includere a fost de 46 de ani, iar distribuția pe sexe între cele 2 grupuri de tratament a fost echilibrată. Pentru majoritatea pacienților primele simptome ale bolii au debutat cu aproximativ 6 ani anterior includerii în studiu, iar durata mediană a bolii de la diagnosticare a fost de 1 an și jumătate.

Mediana scorului obținut prin utilizarea scalei EDSS la includere a fost 4,7 în cele două grupuri. Aproape o treime din pacienți aveau leziuni vizibile la RMN caracteristice unui proces inflamator. Majoritatea pacienților (88%) nu au fost tratați în prealabil pentru SMPP.



Caracteristicile pacienților incluși în studiul ORATORIO

Caracteristicile bolii		Ocrelizumab (N=488)	Placebo (N=244)
Durata de la debutul simptomelor bolii (ani)	Nr. de pacienți	474	237
	Media	6,66	6,14
	Mediana (min, max)	5,95 (1,1-32,9)	5,51 (0,9 - 23,8)
Durata bolii de la diagnosticare (ani)	Nr. de pacienți	486	243
	Media	2,85	2,75
	Mediana (min, max)	1,58 (0,1 - 16,8)	1,34 (0,1 - 23,8)
Scorul obținut prin utilizarea scalei EDSS - la includerea în studiu	Nr. de pacienți	487	244
	Media	4,74	4,73
	Mediana (min, max)	4,50 (2,5 - 7,0)	4,50 (2,5 - 6,5)
Timpul de deplasare pe o distanță de 25 de picioare	Nr. de pacienți	473	239
	Media	14,57	12,78
Numărul de leziuni de la nivelul T1 evidențiate cu gadolinium	Nr. de pacienți	484	243
	Media	1,21	0,60
	Mediana (min, max)	0 (0 - 77)	0 (0 - 10)
Numărul de leziuni de la nivelul T2	Nr. de pacienți	486	243
	Media	48,71	48,15
	Mediana (min, max)	42 (0 - 249)	43 (0 - 208)
Volumul leziunilor de la nivelul T2 (cm³)	Nr. de pacienți	486	243
	Media	12,67	10,91
	Mediana (min, max)	7,31 (0 - 90,3)	6,17 (0 - 81,1)
Volumul cerebral (cm³)	Nr. de pacienți	482	243
	Media	1462,91	1469,86
	Mediana	1462,23	1464,51
	(min, max)	(1214,3 - 1711,1)	(1216,3 - 1701,7)
Tratamente anterioare și concomitente			
		Ocrelizumab (N=488)	Placebo (N=244)
Pacienți netratați în prealabil pentru SMPP, n (%)		433 (88,7)	214 (87,7)
Pacienți care au primit în prealabil tratament pentru SMPP, n(%)		55 (11,3)	30 (12,3)
Interferon beta-1a		24 (11,3)	18 (7,4)
Interferon beta-1b		17 (3,5)	9 (3,7)
Glatiramer acetat		23 (4,7)	10 (4,1)
Natalizumab		1 (0,2)	0
Azatioprină		2 (0,4)	1 (0,4)
Imunoglobuline		2 (0,4)	0



Aproximativ 25 % (n=183) dintre pacienți au întrerupt prematur medicația de studiu: 82 de pacienți proveneau din grupul placebo (33,6%) și 101 pacienți proveneau din grupul care a primit ocrelizumab (20,7%).

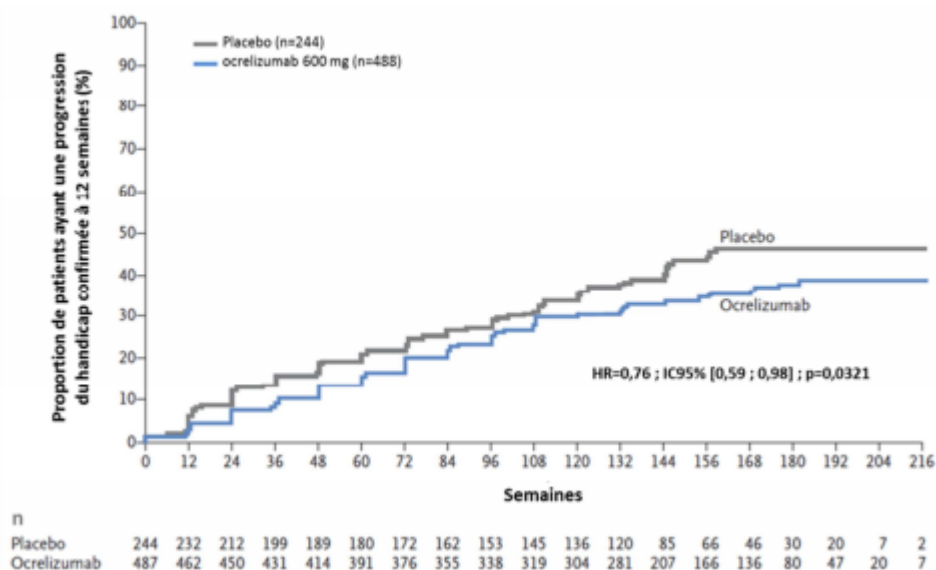
Motivul principal a fost reprezentat de lipsa eficacității (33% dintre pacienții care au fost înrolați în grupul placebo și 20,8% înrolați în grupul ocrelizumab) și retragerea consimțământului (25,6% versus 21,8%).

Rezultatele privind criteriul principal de evaluare:

Progresia dizabilității confirmată la 12 săptămâni, a fost raportată pentru 39,3 % (n=96/244) dintre pacienții care au primit placebo și respectiv pentru 32,9% (160/488) dintre pacienții care au primit ocrelizumab (HR=0,76, IC95%=[0,59;0,98], p=0,0321).

După 120 de săptămâni de urmărire, procentul pacienților cu o evoluție a dizabilității confirmată la 12 săptămâni, a fost estimat la 34,0% în grupul placebo versus 30,2% în grupul ocrelizumab.

Figure 1 : progression du handicap confirmé à 12 semaines (critère de jugement principal)



Cu titlu informativ, solicitantul a furnizat o actualizare a datelor realizată la 20 ianuarie 2016, analiză care indică un procent de 36,3% dintre pacienții tratați cu ocrelizumab și respectiv de 43,4% dintre pacienții grupului placebo, a căror evoluție a dizabilității a fost confirmată la 12 săptămâni (HR=0,74 și IC95%:[0,58;0,95], p=0,0151).

Analiza efectuată pe subgrupuri de pacienți, a evidențiat că eficacitatea ocrelizumabului este superioară medicației placebo, în cazul pacienților cu vârste ≤45 de ani:

- ≤ 45 ans : HR 0,64 [0,45 - 0,92], p =0,0160 ;
- >45 ans : HR 0,88 [0,62 - 1,26], p = 0,2278.



Nu a fost raportată nicio diferență între grupul tratat cu ocrelizumab și grupul tratat cu placebo în cazul pacienților care prezentau leziuni la nivelul T1 evidențiate cu gadolinium la momentul inițial (HR = 0,65 95% CI = [0,40, 1,06], interacțiunea NS-p = 0,2076).

Rezultatele corespunzătoare criteriilor secundare de evaluare:

o Evoluția dizabilității - confirmată la 24 de săptămâni

Conform analizei principale, 35,7% (87/244) dintre pacienții din grupul placebo și 29,6% dintre pacienții (144/488) din grupul ocrelizumab, au prezentat o evoluție a dizabilității confirmate la 24 de săptămâni (HR = 0,75, IC95% = [0,58 ; 0,98], p = 0,0365).

Procentul pacienților cu o evoluție a dizabilității confirmate la 24 de săptămâni, după 120 de săptămâni de urmărire, a fost estimat la 32,7% în grupul placebo și 28,3% în grupul ocrelizumab.

o Timpul de mers pe o distanță de 25 de picioare

Prin raportare la perioada de includere în studiu, timpul de mers pe jos pe o distanță de 25 de picioare a variat cu 55,10% (- 1,55 secunde) în grupul placebo și cu 38,9 3% (-1,39 secunde) în grupul ocrelizumab, existând o reducere relativă de 29,3%, p = 0,0404, cu un interval de încredere 95%, variind de la -1,62% la 51,46%.

o Volumul total de leziuni hiperintense în T2

Prin raportare la perioada de includere în studiu, numărul de leziuni hiperintense în T2 s-a micșorat cu 3,4% în grupul ocrelizumab și a crescut cu 7,4% în grupul placebo, p < 0,0001.

o Volumul cerebral evaluat la RMN

Între săptămâna 24 și săptămâna 120, volumul cerebral a scăzut cu 1,1% în grupul placebo și 0,9% în grupul tratat cu ocrelizumab, fiind obținută o diferență relativă de 17,5%, p = 0,0206, cu un interval de încredere de 95%, variind de la 3,2% la 29,3.

o Componenta fizică determinată prin utilizarea scalei SF36

Nu a fost observată nicio diferență între cele două grupuri : -0,73 de puncte în grupul ocrelizumab versus -1,1108 puncte în grupul placebo, diferența ajustată fiind de 0,38, IC95% [-1,05 ; 1,80]. Cu titlu informativ, componenta fizică este una din cele 8 componente din chestionarul privind îmbunătățirea calității vieții și poate varia între 0 și 100.

Rezultatele corespunzătoare criteriilor exploratorii de evaluare:

o Componenta mentală

Prin raportare la data includerii în studiu, scorul SF36 s-a ameliorat cu 1,65 puncte în grupul ocrelizumab și s-a deteriorat cu 1,67 puncte în grupul placebo, ajungându-se la o diferență de 3,32 puncte, IC95% = [1,144 ; 5,221], p = 0,0007.

Cu titlu informativ, componenta mentală este una din cele 8 componente din chestionarul pentru îmbunătățirea calității vieții și poate varia între 0 și 100.



○ **Scorul de fatigabilitate (Modified Fatigue Impact Scale-MFIS)**

Prin raportare la data includerii în studiu, scorul de fatigabilitate a fost diminuat la -0,462 puncte în grupul ocrelizumab și a crescut cu +2,99 puncte în grupul placebo, rezultând o diferență de -3,46 puncte IC95% = [-6,048 ; -0,863], p=0,0091. Diferența minimă clinic pertinentă nu a fost stabilită în cazul SMP-PP, însă, cu titlu informativ ea, este de 13,8 în boala Parkinson [11].

Studiul OLYMPUS

Raportul Comisiei de Transparență menționează de asemenea studiul OLYMPUS, în care au fost comparate rezultatele tratamentului cu rituximab versus placebo, în SMP-PP. Acest studiu de fază II/III, randomizat, dublu-orb a comparat eficacitatea și toleranța rituximabului (alt anti CD20) versus placebo, la 449 de pacienți suferind de SMP-PP. Principala diferență între studiul OLYMPUS și ORATORIO a fost vârsta (până în 65 de ani în studiul OLYMPUS și până în 55 de ani în studiul ORATORIO) și durata bolii (timpul mediu de la momentul diagnosticului- 4 ani în cazul OLYMPUS, respectiv 2,8 ani în cazul studiului ORATORIO).

Nu au fost diferențe relevante între cele două grupuri de tratament, în privința criteriilor principale de evaluare (evoluția dizabilității confirmată la 12 săptămâni, după 96 de săptămâni de tratament) HR=0,77 IC95% = [0,55 ; 1,96], p=0,1442.

Toleranța/Efecte adverse:

În total, un număr de 5 pacienți au decedat în timpul studiului ORATORIO:

- un pacient din grupul placebo, a decedat în urma unui accident de mașină
- 4 pacienți din grupul ocrelizumab au decedat din următoarele cauze:
 - Embolie pulmonară- fără legătură cu tratamentul
 - Pneumonie complicată cu insuficiență cardiopulmonară – în legătură cu tratamentul
 - Carcinom pancreatic- fără legătură cu tratamentul
 - Pneumopatie prin inhalație- în legătură cu tratamentul

Evenimente adverse de interes particular:

❖ *Tumori*

Mai mulți pacienți din grupul ocrelizumab au avut diagnostic de tumoră malignă 2,3% (n=11/486) versus 0,8% (n=2/239) placebo, cu precădere cancer de sân la femei (4 cazuri în grupul cu ocrelizumab versus 0 cazuri în grupul placebo) și carcinoame bazocelulare (3 cazuri versus 1 caz). Riscul de a dezvolta tumori maligne a fost încadrat în planul de management al riscului ca risc potențial important și va fi urmărit pe termen lung.

❖ *Reacții la perfuzie*

Mai mulți pacienți din studiul ocrelizumab au avut o reacție la perfuzie (39,9% (n=194/484) versus pacienții tratați cu placebo 25,5% (n=61/239), în pofida administrării corticoterapiei la mai mult de 99% din pacienți.



❖ **Infecții**

În acest studiu, numărul infecțiilor (71,4% în grupul ocrelizumab versus 69,9% în grupul placebo), infecții cu grad ≥ 3 (7,4% versus 8,3%) și infecții oportuniste (7,6% versus 8,8%) au fost comparabile între cele două grupuri de tratament.

❖ **Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LEMP)**

Nici un caz de LEMP nu a fost observat în timpul studiului.

SMP-PP este o boală caracterizată printr-o agravare continuă și ireversibilă, fără faze de remisie. Nivelul activității inflamatorii trebuie evaluat pe plan clinic (numărul și severitatea puseelor) și pe plan radiologic (numărul și volumul leziunilor în T1 Gd și T2)[12].

Ocrevus este un tratament **de primă intenție** la pacienții adulți cu forma de scleroză în plăci primar progresivă (SMP-PP), aflată în stadiu incipient în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

Populația țintă:

Populația țintă căreia i se adresează Ocrevus sunt pacienți adulți cu SMP-PP în stadiu incipient în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate, cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

Conform datelor recente, prevalența SMP este de 87.000 de pacienți în Franța.

Formele primar progresive reprezintă între 10 și 15% din totalul de SMP, adică un maxim de 13.000 de pacienți.

Concluziile evaluării HAS

Beneficiul terapeutic prezentat de medicamentul ocrelizumab a fost considerat:

- **Moderat** în indicația: tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.
 - SMP-PP este o boală neurodegenerativă cronică, evolutivă și invalidantă. Manifestările pot fi multiple: tulburări motorii și senzoriale, tulburări sexuale, tulburări ale funcțiilor cognitive și tulburări de dispoziție. Acestea pot reduce semnificativ independența pacientului și pot afecta calitatea vieții acestuia.
 - Severitatea bolii este variabilă: de la forme cu un grad scăzut de dizabilitate, la formele cu un grad sever de invaliditate.
 - Nu există terapii alternative.
 - Ocrelizumab este un tratament de primă intenție.



2.2.1 NICE

Ocrelizumab a fost evaluat tehnic de către autoritățile britanice, iar raportul a fost publicat în data de 12 iunie 2019.

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Anglia a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare al DCI Ocrelizumab utilizată ca terapie pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP) incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii cu aviz **pozitiv** de rambursare (TA585) fără restricții fata de RCP.

2.2.2. SMC

Pe site-ul Scottish Medicines Consortium (SMC) nu a fost publicat raportul pentru medicamentul ocrelizumab utilizată ca terapie pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP) incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

2.3.1 IQWIG

Beneficiul terapeutic adițional al medicamentului ocrelizumab a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWIG, la solicitarea Comitetului Federal Comun (GBA), în conformitate cu articolul 35a SGB V.

Terapiile comparate au fost: ocrelizumab + cel mai bun tratament suportiv *versus* placebo + cel mai bun tratament suportiv. Terapia comparator a fost în prealabil stabilită de către Comitetul Federal Comun.

Experții institutului german, IQWIG, au analizat rezultatele studiului ORATORIO (prezentat la punctul 2.1.).

Analiza în vederea stabilirii beneficiului adițional al ocrelizumabului s-a axat pe următorii parametri:

- **Mortalitate:** rezultatele analizei au evidențiat absența unui beneficiu suplimentar adus de terapia cu ocrelizumab. Au existat 4 decese pe brațul de tratament cu ocrelizumab și 1 deces pe brațul cu medicație placebo.
- **Morbiditate**
 - ❖ **Progresia dizabilității confirmate:** rezultatele analizei au evidențiat absența unui beneficiu suplimentar adus de terapia cu ocrelizumab
 - ❖ **Severitatea dizabilității (scor MSFC-z):** rezultatele analizei au evidențiat absența unui beneficiu suplimentar adus de terapia cu ocrelizumab
 - ❖ **Scorul de fatigabilitate (mFIS):** rezultatele analizei au evidențiat absența unui beneficiu suplimentar adus de terapia cu ocrelizumab
 - ❖ **Calitatea vieții (SF-36):** rezultatele analizei au evidențiat absența unui beneficiu suplimentar adus de terapia cu ocrelizumab
 - ❖ **Efecte secundare: - efecte adverse grave:** rezultatele analizei au evidențiat absența unui beneficiu suplimentar adus de terapia cu ocrelizumab



- *reacții adverse la perfuzie*: a existat o diferență semnificativă între cele 2 grupuri de tratament în defavoarea terapiei cu ocrelizumab
- *infecții și infestări*: rezultatele analizei au evidențiat absența unui beneficiu suplimentar adus de terapia cu ocrelizumab.

Raportul IQWIG menționează că decizia privind existența unui beneficiu adițional adus de terapia cu ocrelizumab este atribuită Comitetului Federal Comun.

2.3.2. G-BA

Conform rezoluției Comitetului Federal Comun din Germania din data de 2 august 2018, există indicii că terapia cu ocrelizumab aduce un beneficiu suplimentar minor pentru pacienții adulți cu scleroză multiplă primar progresivă, incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației deținătorului autorizației de punere pe piață medicamentul cu DCI Ocrelizumabum este rambursat în procent de 100% în 17 state din cele 27 membre ale Uniunii Europene: Austria, Bulgaria, Republica Cehă, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Letonia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Spania și Suedia.

4. 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.

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

Conform unui studiu realizat de către Hanne Lunde și colaboratorii, publicat în revista J Neurol Neurosurg Psychiatry 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 [15].

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.

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

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

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

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.

5. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic moderat în indicația evaluată	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC – nu sunt publicate rapoartele	15
2.2. IQWIG/GBA –a fost evaluat/ indiciu beneficiu minor	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 17 țări	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
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
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
TOTAL PUNCTAJ	62



6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 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 asigurății, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărâre de Guvern, pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu **DCI Ocrelizumabum** având indicația: *"tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii."*

8. 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 adresa înregistrată la ANMDM cu nr. 40393C în data de 22.01.2019, ANMDM a luat la cunoștință cererea de punere în execuție de îndată a sentinței civile 17.01.2019 pronunțată de Curtea de Apel București-secția a VIII a Contencios Administrativ și Fiscal în dosarul nr. 8921/2/2019. Conform acestei adrese, părții (Guvernul României, MS, CNAS, ANMDM) trebuie să asigure domnului Victor Silvestru, diagnosticat cu scleroză multiplă forma primar progresivă, până la soluționarea definitivă a dosarului nr. 8921/2/2019 aflat pe rolul Curții de Apel București, pe bază de prescripție medicală, în regim de compensare 100% (fără contribuție personală) medicamentul ocrelizumabum. Prin urmare, dosarul medicamentului amintit a fost evaluat cu prioritizare.

2. Comisia de contestații întrunită în data de 25.09.2019 a admis condiționat Contestația DAPP în contextul în care, se va solicita G-BA un punct de vedere referitor la existența certă sau probabilă a beneficiului suplimentar. În data de 18.11.2019 DETM a transmis mail către Comitetului Federal Comun din Germania în ceea ce privește acordarea punctajului însă nu s-a primit un răspuns. Comisia a decis ca, în lipsa unui răspuns în termen rezonabil, se va avea în vedere existența unui beneficiu suplimentar în interesul pacientului.

Totodată, Comisia a decis ca se va avea în vedere și concluzia raportului de evaluare elaborat de NICE. În final, raportul de evaluare va fi refăcut conform deciziilor Comisiei.



9. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Ocrevus 300 mg, versiunea actualizată în 20 ianuarie 2018,
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Ocrevus 300 mg solution à diluer pour perfusion, Avis du 18 avril 2018,
3. CNAMTS. Effectif, prévalence et caractéristiques des personnes prises en charge en ALD par type d'affection et modalité d'ALD pour le régime général en 2015.
4. Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011 Feb; 69: 292–302
5. Piehl F and Hillert J. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis - Yes. Mult Scler. 2018: 1352458518757930
6. Wallin MT. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis - No. Mult Scler 2018: 1352458518757931
7. Cree BA. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis - Commentary. Mult Scler. 2018: 1352458518760717
8. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. QIZENDAY 100 mg, gélule.
9. Montalban X et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2017, 376:209-220;
10. <https://www.mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss>
11. Kluger BM et al. Minimal clinically important difference of the Modified Fatigue Impact Scale in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2017; 43 ; 101-04
12. Lublin FD. Et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014 Joule 15;83:278-86
13. O. Băjenaru, R. Tănăsescu, C. Tiu, S. Petrescu, F.A. Antochi, C.D. Popescu, D. Marinescu, Gh. Iana - Ghid de diagnostici și tratament în scleroza multiplă
14. Hanne Marie Lunde et al., Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu