



Originalas nebus siunčiamas
VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

UAB „Roche Lietuva“
info.vilnius@roche.com

2018-10-25 Nr. (11.11) RA-3131

Kopija:

2018-03-19 Nr.(10.3.2.1-25)10-2228

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO *OCREVUS*
(OKRELIZUMABAS) TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

OCREVUS (okrelizumabas) 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- *Ocrevus* skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems klinikiniais ar vaizdinių tyrimas nustatyta aktyvia recidyvuojančios išsėtinės sklerozės (RIS) forma, gydyti.
- *Ocrevus* skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems ankstyvąja pirmine progresuojančia išsėtine skleroze (PPIS), vertinant ligos trukmę, negalios laipsnį ir uždegiminiam aktyvumui būdingus vaizdinių tyrimus, gydyti

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Išsėtinė sklerozė (IS): recidyvuojanti ligos eiga, pirminė progresuojanti ligos eiga (G35).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotas vaistinio preparato indikacijas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą.

Farmakoterapinė grupė – selektyvieji imunosupresantai, ATC kodas – L04AA36.

Veikimo mechanizmas

Okrelizumabas yra rekombinantinis humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris selektyviai jungiasi prie CD20 išreiškiančių B ląstelių.

CD20 yra ląstelės paviršiaus antigenas, aptinkamas ant B ląstelių pirmtakų, subrendusių ir atminties B ląstelių. Tikslus okrelizumabo veikimo mechanizmas nėra iki galo išaiškintas, tačiau manoma, kad dėl CD20 išreiškiančių B ląstelių skaičiaus sumažėjimo bei jų funkcijos susilpnėjimo pasireiškia imunomoduliuojantis poveikis.

Dozavimas

Pradinė 600 mg dozė skiriama kaip dvi atskiros intraveninės infuzijos: iš pradžių skiriama pirmoji 300 mg dozės infuzija, o vėliau po 2 savaičių skiriama antroji 300 mg dozės infuzija.

Vėliau skiriama 600 mg intraveninė infuzija kas 6 mėnesius. Pirmoji iš vėlesnės 600 mg dozės turi būti skiriamos praėjus šešioms mėnesiams nuo pradinės dozės pirmosios infuzijos. Tarp kiekvienos *Ocrevus* dozės skyrimo turi būti išlaikytas mažiausiai 5 mėnesių trukmės intervalas.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeniškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Okrelizumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu išsėtinei sklerozei gydyti, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami. Nors okrelizumabo ATC kodas pagal ketvirtą lygmenį sutampa su kitų vaistų IS gydyti kodais, tačiau jų veikimo mechanizmai skiriasi. Būtina atkreipti dėmesį, kad L04AA klasė apjungia selektyvius imunosupresantus, kurių veikimo mechanizmai dažnai yra skirtingi.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

- OPERA I & OPERA II. Hauser SL et al. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators.

Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoal601277. Epub 2016 Dec 21.

- ORATORIO Montalban X et al. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoal606468. Epub 2016 Dec 21.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
OPERA I & OPERA II	1			1			1	3
ORATORIO	1			1			1	3

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

• OPERA I ir OPERA II

Okrelizumabo efektyvumas ir saugumas buvo tirti dviejų randomizuotų III fazės dvigubai aklių klinikinių tyrimų OPERA I ir OPERA II metu, kuriuose atitinkamai dalyvavo 821 ir 835 pacientai, sirgę recidyvuojančios išsėtinės sklerozės formomis, kai per paskutinius dvejus metus buvo nustatyta ligos aktyvumo reiškiniai. Į abu tyrimus buvo įtraukti pacientai, kuriems nustatyta aktyvi liga, įskaitant tiek aktyviai ligą sirgusius ir anksčiau negydytus pacientus, tiek pacientus, kuriems anksčiau buvo skiriamas gydymas, tačiau nebuvo pasiektas pakankamas atsakas; ligos aktyvumas buvo apibūdinamas klinikiniais ar vaizdinių tyrimų požymiais.

Abejuose OPERA I ir OPERA II tyrimuose pacientai santykiu 1:1 buvo randomizuoti į dvi grupes. OPERA I: okrelizumabo 600 mg 1x24 sav. (OCR, n=410) ir interferono beta-1a 44 µg 3xsav. (IFN, n=411). OPERA II: OCR 600 mg (n=417) ir IFN (n=418).

Pradinės pacientų charakteristikos:

Pradinės charakteristikos abejuose grupėse buvo panašios. Vidutinis pacientų amžius buvo 37 m. (nuo 18 m. iki 55 metų). Į tyrimą buvo atrinkti pacientai, kuriems pasireiškė bent 2 recidyvai per paskutinius dvejus metus arba vienas recidyvas per paskutinius metus bei įvertinti nuo 0 iki 0,55 pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS). Vidutinis EDSS įvertinimas buvo 2,7. Per paskutiniuosius metus buvusių ligos recidyvų skaičiaus vidurkis buvo 1,3. Taip pat pacientams turėjo būti nustatyti išsėtinei sklerozei būdingi MRT pokyčiai. 30 dienų prieš dalyvaujant tyrime negalėjo būti neurologinio pablogėjimo. Pacientų, kuriems anksčiau **nebuvo skirtas ligos eigą modifikuojantis gydymas**, dalis OPERA I tyrime OCR ir IFN grupėse atitinkamai buvo 73,8 % ir 71,4 %; OPERA II tyrime OCR ir IFN grupėse atitinkamai 72,9 % ir 75,3 %. Ankstesnis gydymas, skirtas prieš dalyvaujant tyrime nurodytas I lentelėje. Tyrime negalėjo dalyvauti pacientai, kuriems nustatyta pirminė progresuojanti IS bei anksčiau vartoję į B ląsteles nukreiptą terapiją.

I lentelė. Anksčiau skirtas gydymas.

	OPERA I		OPERA II	
	OCR (%)	IFN (%)	OCR (%)	IFN (%)

Interferonas	19,9	21	19,2	18
Glatiramero acetatas	9,3	9	9,4	10,6
Natalizumabas	0	0,2	0,2	0
Fingolimodas	0,2	0	1	0
Dimetilo fumaratas	0,2	0	1	0
Kita	0,5	0,7	0,2	0,2

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo metinis atkryčių dažnis po 96 gydymo savaičių.

Antrinės vertinamosios baigtys:

- 1) Pacientų, kuriems negalios progresavimas patvirtintas 12 savaitę, dalis vertinant po 96 savaičių (negalios progresavimas buvo nustatomas, kai EDSS skalės įvertis padidėjo 1 balu nuo pirminio vertinimo, arba 0,5 balo, jei pradinis EDSS įvertis buvo >5.5).
- 2) Pacientų, kuriems negalios progresavimas patvirtintas 24 savaitę, dalis.
- 3) T1 Gd kaupiančių pažaidų skaičiaus vidurkis, nustatytas MRT, po 96 savaičių.
- 4) Naujų ir (arba) padidėjusių T2 hiperintensinių pažaidų skaičiaus vidurkis, nustatytas MRT, po 96 savaičių.
- 5) Naujų T1 hipointensinių pažaidų skaičiaus vidurkis, nustatytas MRT, po 96 savaičių.
- 6) Pacientų, kurių negalia sumažėjo per 12 savaičių, dalis.

Rezultatai

Pagrindinė vertinamoji baigtis

Metinis atkryčių dažnis po 96 savaičių OPERA I ir OPERA II tyrimuose buvo statistiškai patikimai mažesnis OCR grupėje negu IFN grupėje, atitinkamai: 0,156 ir 0,292 ($p < 0,001$) ir 0,155 ir 0,29 ($p < 0,001$).

Antrinės vertinamosios baigtys

- 1) Pacientų, kuriems negalios progresavimas patvirtintas 12 savaitę, dalis buvo mažesnė OCR grupėje negu IFN grupėje, atitinkamai 9,1 % ir 13,6 % (HR 0,6; 95% PI 0,45-0,81), $p < 0,001$.
- 2) Pacientų, kuriems negalios progresavimas patvirtintas 24 savaitę taip pat buvo mažiau OCR grupėje: 6,9 % ir 10,5 %, HR 0,6 (95% PI 0,43-0,84), $p = 0,003$.
- 3) T1 Gd kaupiančių pažaidų skaičiaus vidurkis, nustatytas MRT (T1 režime), po 96 savaičių, buvo mažesnis OCR grupėje palyginus su IFN, atitinkamai OPERA I tyrime 0,02 ir 0,29 (santykinis sumažėjimas 94 %, $p < 0,0001$), OPERA II tyrime – 0,02 ir 0,42 (95 % sumažėjimas, $p < 0,001$).
- 4) Naujų ir (arba) padidėjusių T2 hiperintensinių pažaidų skaičiaus vidurkis, nustatytas MRT, po 96 savaičių taip pat statistiškai patikimai buvo mažesnis okrelizumabo grupėje, atitinkamai OPERA I – 0,32 ir 1,41, OPERA II tyrime – 0,33 ir 1,9 (abiem atvejais $p < 0,001$).
- 5) Naujų T1 hipointensinių pažaidų skaičiaus vidurkis MRT po 96 savaičių buvo statistiškai patikimai mažesnis okrelizumabo grupėje lyginant su interferono grupe, atitinkamai OPERA I ir OPERA II tyrimuose: 0,42 ir 0,98 bei 0,45 ir 1,26 ($p < 0,001$ abiem atvejais).
- 6) Pacientų, kuriems per 12 savaičių negalia sumažėjo, dalis buvo didesnė okrelizumabo grupėje lyginant su placebo grupe, atitinkamai OPERA I tyrime – 20 % ir 12,4 % ($p < 0,01$), OPERA II tyrime – 21,4 % ir 18,8 % ($p < 0,4$).

• ORATORIO

Tai III fazės randomizuotas 120 savaičių trukmės klinikinis tyrimas, kuriame okrelizumabo efektyvumas ir saugumas buvo lyginamas su placebo, pacientams, sergantiems pirmine progresuojančia išsėtine skleroze. Pacientai santykiu 2:1 buvo randomizuoti į 2 grupes: okrelizumabo 600 mg (OCR, $n = 488$) ir placebo ($n = 244$).

Pradinės pacientų charakteristikos

Pacientų amžius buvo 18-55 metų. EDSS įvertis atrankos laikotarpiu buvo 3,0-6,5 balo. Laiko nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo mediana OCR ir placebo grupėse atitinkamai buvo 6 metai ir 5,5 metų. Laiko nuo pirminės progresuojančio IS diagnozės nustatymo mediana OCR ir placebo grupėse atitinkamai buvo 1,6 ir 1,3 metų. EDSS įverčio mediana abejose grupėse buvo 4,5. Pacientų, kuriems prieš dalyvaujant tyrime nebuvo skirtas gydymas ligą modifikuojančiais vaistais, dalis okrelizumabo ir placebo grupėse atitinkamai buvo: 88,7 % ir 87,7 %.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems negalios progresavimas patvirtintas 12 savaitę (negalios progresavimas buvo nustatomas EDSS įverčiui padidėjus 1 balu nuo pradinio įverčio, jei jis buvo $\leq 5,5$, arba padidėjus 0,5 balo, jei jis buvo $> 5,5$).

Antrinės vertinamosios baigtys:

- 1) Pacientų, kuriems negalios progresavimas patvirtintas 24 savaitę, dalis;
- 2) Procentinis 25 pėdų ėjimo laiko pokytis 120-ąją savaitę lyginant su pradiniu įverčiu.
- 3) Procentinis T2 hiperintensinių pažeidimų tūrio pokytis 120-ąją savaitę lyginant su pradiniu įverčiu.

Rezultatai

Pagrindinė vertinamoji baigtis

Rezultatai buvo įvertinti tyrimo pabaigoje po 120 savaičių.

Pacientų, kuriems ligos progresavimas patvirtintas 12 savaitę, dalis OCR ir placebo grupėse buvo atitinkamai 32,9 % ir 39,3 % (HR 0,76; 95 % PI 0,59-0,98; $p=0,03$).

Antrinės vertinamosios baigtys

- 1) Pacientų, kuriems negalios progresavimas patvirtintas 24 savaitę, dalis OCR ir placebo grupėse buvo atitinkamai 29,6 % ir 35,7 % (HR 0,75; 95 % PI 0,58-0,98; $p=0,04$).
- 2) Pacientų, kurie 25 pėdų atstumą ėjo ilgiau negu tyrimo pradžioje, dalis 120-ąją savaitę OCR ir placebo grupėse atitinkamai buvo 38,9 % ir 55,1 % (HR 29,3; 95% PI -1,6-51,5, $p=0,0404$).
- 3) Procentinis T2 hiperintensinių pažeidimų tūrio pokytis 120-ąją savaitę lyginant su pradiniu rodikliu buvo didesnis OCR grupėje negu placebo grupėje, atitinkamai -3,37 (95% PI nuo -4,99 iki -1,72) ir 7,43 (95% PI 4,97-9,94).

Iš anksto suplanuotos pagrindinės vertinamosios baigties pogrupių analizės, kuri neturėjo pakankamos galios, duomenys rodo, kad jaunesniems pacientams arba tiems, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta T1 režime Gd kaupiančių pažeidimų, pasiekama didesnė gydymo nauda, lyginant su vyresniais pacientais arba tais, kuriems nebuvo T1 režime Gd kaupiančių pažeidimų (≤ 45 metų: HR 0,64 (0,45; 0,92), > 45 metų: HR 0,88 (0,62; 1,26). Pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta T1 režime Gd kaupiančių pažeidimų: HR 0,65 (0,40; 1,06), pacientams, kuriems tyrimo pradžioje nebuvo nustatyta T1 režime Gd kaupiančių pažeidimų: HR 0,84 (0,62; 1,13).

Post-hoc duomenų analizė rodo, kad jaunesniems pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta T1 režime Gd kaupiančių pažeidimų, pasireiškė didesnis poveikis: ≤ 45 metų: HR 0,52 (0,27; 1,00); ≤ 46 metų, HR 0,48 (0,25; 0,92); < 51 metų: HR 0,53 (0,31; 0,89).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- OPERA I ir OPERA II

Bendras nepageidaujamų reakcijų dažnis OPERA I tyrime OCR ar IFN grupėse atitinkamai buvo 80,1 % ir 80,9 %, OPERA II tyrime atitinkamai 86,3 % ir 85,6 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos pacientams gydytiems okrelizumabu buvo su infuzija susijusios reakcijos, nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, galvos skausmas, šlapimo takų infekcijos. IFN grupėje

dažniausiai pasireiškė peršalimo simptomai, injekcijos vietos eritema, galvos skausmas, šlapimo takų infekcija ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija. Nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių buvo nutrauktas dalyvavimas tyrime, dažnis OPERA I tyrime OCR ir IFN grupėse atitinkamai buvo 3,2 % ir 6,4 %; OPERA II tyrime – atitinkamai 3,8 % ir 6 %. Pacientas, vartojusiems okrelizumabo dažniaus pasireiškė bent viena su infuzija susijusi reakcija: OPERA I tyrime OCR ir IFN grupėse atitinkamai 30,9 % ir 7,3 %; OPERA II tyrime atitinkamai 37,6 % ir 12 %.

- ORATORIO

Pacientų, kuriems pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija OCR ir placebo grupėse atitinkamai buvo 95,1 % ir 90 %, taip pat atitinkamai rimtos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 20,4 % ir 22,2 % pacientų, Nepageidaujamų reakcijų, lėmusių dalyvavimo tyrime nutraukimą OCR ir placebo grupėse atitinkamai buvo 4,1 % ir 3,3 %. Dažniausia nepageidaujama reakcija OCR grupėje buvo susijusi su infuzija ir atitinkamai pasireiškė 39,9 % pacientų, placebo grupėje pasireiškė 25,5 % pacientų. Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos dažniau pasireiškė OCR grupėje nei placebo, atitinkamai 10,9 % ir 5,9 %. Bendras pasireiškusių infekcijų dažnis OCR ir placebo grupėse atitinkamai buvo 71,4 % ir 69,9 %. Dažniausiai pasireiškusių infekcijų ($\geq 10\%$) OCR ir placebo grupėse atitinkamai buvo nazofaringitas (22,6 % ir 27,2 %), šlapimo takų infekcijos (19,8 % ir 22,6%), peršalimas (11,5 % ir 8,8 %) ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Sunkių infekcijų dažnis OCR ir placebo grupėse buvo panašus, atitinkamai 6,2 % ir 5,9 %.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikrą ligą sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

<p>CADTH (Kanada)</p>	<p>Indication: Management of adult patients with early primary progressive multiple sclerosis (PPMS) as defined by disease duration and level of disability, in conjunction with imaging features characteristic of inflammatory activity.</p> <p>RECOMMENDATION: The CADTH Canadian Drug Expert Committee recommends that ocrelizumab be reimbursed for the management of adult patients with early PPMS as defined by disease duration and level of disability, in conjunction with imaging features characteristic of inflammatory activity, if the following criteria and conditions are met:</p> <p>Clinical criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapy may be initiated if the patient: is between 18 and 55 years old; has a confirmed diagnosis of PPMS (based on McDonald criteria 2010), with an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score between 3.0 and 6.5; a score of at least 2.0 on the Functional Systems scale for the pyramidal system due to lower extremity findings; and a disease duration of less than 15 years for those with an EDSS greater than 5.0 or less than 10 years for those with an EDSS of 5.0 or less. • Treatment should be discontinued for patients with an EDSS score of equal to or greater than 7.0. <p>Conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The patient is under the care of a specialist with experience in the diagnosis and management of multiple sclerosis. • There is a reduction in price. <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0542_cdr_complete_Ocrevus_PPMS_Apr_30_18_e.pdf</p>
<p>SMC (Škotija)</p>	<p>Indication under review: The treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features. Ocrelizumab (Ocrevus®) is not recommended for use within NHS Scotland. The submitting company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by SMC. The license holder has indicated their intention to resubmit.</p> <p>[...] The submitting company has requested that SMC considers ocrelizumab when positioned for use in patients with RRMS with active disease defined by clinical or imaging features. The proposed positioning does not include patients with relapsing forms of SPMS. Patients recruited to OPERA I and OPERA II represent the licensed indication of patients with clinically documented relapsing MS that had to be confirmed via medical imaging. Both studies included patients with RRMS as well as relapsing forms of SPMS. An assessment of whether a patient was in the relapsing-remitting or in the secondary progressive course of the disease was not collected at baseline. [...]</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3603/ocrelizumab-ocrevus-final-june-2018-for-website.pdf</p>
<p>HAS (Prancūzija)</p>	<p>Nevertintas. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=ocrelizumab&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858</p>
<p>NICE</p>	<p>Ocrelizumab is recommended as an option for treating relapsing-remitting multiple sclerosis in adults with active disease defined by clinical or imaging features, only if:</p>

(Jungtinė Karalystė)	<p>alemtuzumab is contraindicated or otherwise unsuitable and the company provides ocrelizumab according to the commercial arrangement</p> <p>[..]The committee concluded that the relevant comparators were alemtuzumab, beta interferons, dimethyl fumarate, fingolimod (for highly active disease), glatiramer acetate, natalizumab (rapidly evolving severe disease) and teriflunomide.[..]</p> <p>[..]The committee concluded that it was uncertain whether ocrelizumab reduced relapses or slowed disability progression compared with alemtuzumab, fingolimod and natalizumab in highly active and rapidly evolving severe multiple sclerosis. [..]</p> <p>[..]It heard from clinical experts that they considered it to have a better safety profile than some other high-efficacy treatments, so people with relapsing–remitting multiple sclerosis would need less frequent monitoring compared with other treatments such as alemtuzumab. It also has a low frequency of infusions, which people with relapsing–remitting multiple sclerosis value. Further, it appears to delay progression to secondary progressive multiple sclerosis. The committee recognised that some benefits relating to improvements in EDSS may not have been adequately captured in the modelling. However, it concluded that innovation for ocrelizumab's dosing, efficacy and safety profile had been adequately captured in the economic model.[..]</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta533</p>
-------------------------	--

<p>TLV (Švedija)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Studies have shown that okrelizumab reduces the number of forests and that in certain patients with PPMS, it may also reduce the deterioration of the symptoms. Patients treated with okrelizumab treated with RMS had 0.16 forest per year compared to patients treated with interferon beta 1-a which had 0.29 forest per year for. Percentage of patients with PPMS with 12 week confirmed progression of disability was 30 percent in the okrelizumab group compared to 34 percent for patients in the placebo group. • The most commonly reported adverse reactions caused by Ocrevus are infusion reactions and infections. • The price for Ocrevus in the health economics model is SEK 51,257 for an infusion bottle (300 mg), which corresponds to an annual drug cost of approximately SEK 205,000. <p>The disease is chronic.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The health economic results of TLV are based mainly on indirect comparisons for the assessment of relative effect. There are no direct comparative clinical studies between Ocrevus and the in-depth comparative options in TLV analyzes except for PPMS where no active disease modifying treatment is comparative. • TLV estimates that Ocrevus at RMS is primarily relevant for highly active disease. For the patient group, Mavenclad and Gilenya are considered to be the most relevant comparison options to include in the investigation. <ul style="list-style-type: none"> - TLV estimates that it is difficult to draw conclusions about relative power between Ocrevus and Mavenclad. The cost of Ocrevus treatment exceeds that of Mavenclad. - According to TLV and company analyzes, Ocrevus is dominant in comparison to Gilenya, which means a higher benefit at a lower cost. • TLV also presents results from comparisons between Ocrevus and Aubagio and Tecfidera, respectively, at non-highly active RMS. <ul style="list-style-type: none"> - According to TLV and company analyzes, Ocrevus is dominant in these comparisons. The relative effect Ocrevus versus Tecfidera appears to be associated with great uncertainty based on the results of the company network analysis • TLV estimates that, in PPMS, best supportive treatment (no active disease modifying treatment) is relevant comparative alternatives. <p>https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=ocrelizumab&submitButton=S%C3%B6k</p>
<p>IQWIG (Vokietija)</p>	<p>Research question 1: Treatment-naïve and pretreated patients with non-active RMS patients Overall, there were several positive effects, partly in subgroups, and a negative effect for ocrelizumab compared to IFN-β 1a in the outcome categories morbidity and side effects.</p> <p>The results show an effect modification by age for the outcomes "relapses" and SAEs. For patients <40 years, there is evidence of significant added benefit or lesser harm for the outcomes "relapses to disease" and "SAEs".</p> <p>In the entire relevant subpopulation, the specific UEs show proof of lesser harm twice and evidence of greater harm once, in each case with considerable extent.</p> <p>In summary, there is evidence for a significant added benefit of ocrelizumab compared to IFN-β 1a for <40 years adult treatment-naïve patients and pretreated patients with not highly active RMS.</p> <p>For patients ≥ 40 years, after weighing the specific AEs on the positive and the negative side as well as in the overall view of all results, a positive effect results overall. There is evidence for a minor added benefit of ocrelizumab over IFN-β 1a for ≥ 40 years adult treatment-naïve and pretreated patients with non-active RMS.</p>

	<p>Research question 2: pretreated patients with highly active RMS. Overall, there are 2 positive and 1 negative effects for ocrelizumab compared to IFN-β 1a in the outcome categories, morbidity and adverse events, each of considerable magnitude. In summary, there is an indication of a significant added benefit of ocrelizumab compared to the ACT IFN-β 1a in pretreated patients with highly active RMS.</p> <p>Research question 3: Patients with early PPMS. Overall, there is a negative effect from the non-serious / non-severe side effects category. Thus, for patients with early PPMS, there is an indication of a lesser benefit of ocrelizumab + BSC over the ACT BSC. https://www.iqwig.de/en/search.1029.html</p>
--	--

4. Išvada

Terapinė vertė – 10 balų.

Okrelizumabas yra rekombinantinis humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris selektyviai jungiasi prie CD20 išreiškiančių B ląstelių. Okrelizumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu išsėtinei sklerozei gydyti, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

Pareiškėjas siūlo vaistą kompensuoti suaugusiems pacientams, sergantiems klinikiniais ar vaizdinių tyrimais nustatyta aktyvia recidyvuojančios išsėtinės sklerozės forma, bei suaugusiems pacientams, sergantiems ankstyvąja pirmine progresuojančia išsėtine skleroze.

Vertinimui buvo pateikta OPERA I ir OPERA II tyrimų jungtinė analizė bei ORATORIO tyrimo duomenys.

OPERA I ir II tyrimų duomenys rodo, kad išsėtinės sklerozės atkryčių dažnis okrelizumabo grupėje buvo statistiškai patikimai mažesnis negu interferono grupėje. Tačiau palyginamųjų duomenų su kitais ligą modifikuojančiais vaistais (glatiramero acetatas, teriflunomidas, dimetilo fumaratas, fingolimodas, alemtuzumabas, natalizumabas) nėra.

ORATORIO tyrime okrelizumabo efektyvumas buvo lyginamas su placebo, skiriant pacientams, sergantiems pirmine progresuojančia išsėtine skleroze. Tyrimo rezultatai parodė, kad negalios progresavimas 12 ir 24 savaitę nustatytas mažesniai skaičiui okrelizumabo vartojusių pacientų lyginant su vartojusiais placebo. Palyginamųjų duomenų su kitais ligą modifikuojančiais vaistais nėra.

Išsėtinės sklerozės gydymo ligą modifikuojančiais vaistais, kompensuojamais iš PSDF, skyrimo tvarkos aprašas nurodo, kad IS pradedama gydyti IFN-beta1a, IFN-beta1b, pegIFN-beta1a, glatiramero acetatu arba teriflunomidu. Jei IS eiga išlieka aktyvi, gydymą galima keisti kitu ligą modifikuojančiu vaistu (IFN-beta1a, IFN-beta1b, pegIFN-beta1a, glatiramero acetatu, teriflunomidu arba dimetilfumaratu).

Jeigu pacientui skyrus visavertį ir tinkamą (paprastai ne trumpesnį nei vienerių metų) gydymo IFN-beta1a, IFN-beta1b, pegIFN-beta1a, glatiramero acetatu, teriflunomidu arba dimetilfumaratu kursą, ligos eiga išlieka itin aktyvi arba ligos paūmėjimų dažnis, palyginti su praėjusiais metais, išlieka nepakitęs arba padidėja, arba tęsiasi sunkus paūmėjimas, gydymą IFN-beta1a, IFN-beta1b, pegIFN-beta1a, glatiramero acetatu, teriflunomidu arba dimetilfumaratu galima keisti į gydymą fingolimodu arba į gydymą natalizumabu.

Atsižvelgiant į tyrimų rezultatus ir tai, kad nėra okrelizumabo efektyvumo ir saugumo palyginimo su kitais ligą modifikuojančiais vaistais, okrelizumabo terapinė nauda vertinama 6 balais.

Viršininkas



Gintautas Barcys