Данный проект направлен на ограничение препарата ОКРЕВУС в отношении отдельных подгрупп (раннее не получавшие лечение и раннее получавшие лечение пациенты, с высокоактивным заболеванием в качестве второй линии терапии и РИС)L. Несмотря на то, что ожидалось, что результаты не будут существенно отличаться от таковых у конкурентов (в связи с отсутствием данных по конкурентам число исследований, которые учитывались при проведении анализа, и число исследований, которые использовались с учетом размера подгрупп, было меньше, чем в сетевом анализе по ITT), результаты могут использоваться для демонстрации стабильности эффекта препарата ОКРЕВУС. Этот проект продолжается в настоящее время, его предварительные результаты и рекомендации по стратегии будут представлены в сентябре 2016 года. Финальные отчеты его результатов будут включены в отчет по сетевому метаанализу, который планируется представить в январе.

**Сетевой метаанализ моделирования подтвержденного прогрессирования инвалидности**

Данный проект предназначен для получения аргументации в пользу того, почему сетевой метаанализ CDP за 12 недель представляет наиболее надежные данные о сравнительной эффективности препарата ОКРЕВУС в отношении замедления прогрессирования инвалидизации. По ряду причин невозможно продемонстрировать превосходство препарата ОКРЕВУС в отношении CDP за 24 недели в метаанализе (по сравнению с конкурентами, в отношении которых она была продемонстрирована с использованием CDP за 12 недель).

* CDP за 24 недели была представлена в меньшем числе исследований, по сравнению с CDP за 12 недель и ежегодной частотой рецидивов, что снижает точность сетевого анализа по первому показателю.
* **The fewer trials change the shape of the connected network of trials, requiring additional links or ‘node jumps’ to be made in order to make comparisons (e.g. OCREVUS versus Gilenya); this further compromises precision.**
* При демонстрации различия в эффективности лечения по данным CDP за 24 недели, по сравнению с CDP за 12 недель, статистическая мощность снижается, поскольку это событие отмечается реже.

CDP за 24 недели – это очень важный фактор ценности, который основан на прямых доказательствах (например, результаты по CDP в исследованиях OPERA I и OPERA II), и является наиболее значимой конечной точкой для плательщиков. Однако, что касается данных о прямом сравнении, их применимость более ограничена, как описано выше, и в связи с этим, на виду с представлениями непрямых результатов, мы должны использовать VC по инвалидизации (см. VC 3). Более того, на тех рынках, где плательщики требуют, чтобы в непрямых сравнениях показали статистически значимое отличие от конкурентов, аргументы, позволяющие поддержать непрямые результаты по CDP за 12 недель, как наиболее надежные, могут стать необходимыми для того, чтобы избежать проблем, связанных с отсутствием достоверных отличий от конкурентов по CDP за 24 недели, так как такие вопросы могут задавать плательщики.

Проект продолжается, и предварительные результаты и рекомендации по стратегии будут представлены в сентябре 2016 года, финальные отчеты этих результатов будут включены в отчет по сетевому метаанализу, который будет представлен в январе.

**Скорректированное непрямое сравнение с высокоэффективными ПИТЕРС**

В данном проекте используются новейшая методология (комбинация коэффициента склонности в зависимости от популяции, с последующим сетевым метаанализом) для сравнения эффективности препарата ОКРЕВУС и высокоэффективных ПИТЕРС (Лемтрады, Гиления и Тизабри) по клиническим исходам. Проект продолжается в настоящее время, его результаты и рекомендации по их использованию, которые будут дополнять результаты сетевого метаанализа, будут представлены в октябре 2016 года.

**6.2.2 Величина дополнительных затрат**

Было разработано две предварительные модели Маркова для оценки соотношения цена-эффективность препарата ОКРЕВУС при РРС и ППРС. В основе этих моделей лежат данные, полученные Национальным институтом здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании (NICE), в ходе оценки медицинских технологий для ПИТЕРС при РС. Следует отметить, что, хотя существуют разработанные модели «цена-эффективность» при РРС, для ППРС таких моделей разработано не было. Однако, с учетом сходства между ППРС и РРС (показатели EDSS в обоих случаях используются для оценки прогрессирования инвалидизации), обе модели основаны на изменениях показателя EDSS.

Глобальный базовый сценарий еще должен быть финализирован и согласован командой HTA для обеих моделей. Однако, на обеих предыдущих моделях и предварительных глобальных моделях для препарата ОКРЕВУС было показано, что главными факторами, определяющими соотношение цена-эффективность при РРС и ППРС являются:

* Влияние лечения на прогрессирование инвалидизации
* Предположение о эффективности долгосрочной терапии
* Данные о прогрессировании инвалидизации в ходе естественного течения заболевания
* Затраты на поддержания состояния здоровья
* Стоимость приобретения ПИТЕРС.

Различия влияния препарата ОКРЕВУС на прогрессирование инвалидизации при РРС и ППРС легли в основу различий в отношении предлагаемых преимуществ. С учетом выраженного эффекта отличения при РРС, вероятность достижения хорошего соотношения цена-эффективность препарата ОКРЕВУС по этому показанию выше. При ППРС при использовании порогов, которые заявляют плательщики в настоящее время, препарат ОКРЕВУС не будет обладать достаточным соотношением цена-эффективность (таблица 10). См. раздел 5.2 (Стратегии доступа на рынок для ППРС) на предмет изучения тактики поддержки льготного обеспечения у пациентов с ППРС.

Таблица 10. Величина дополнительных затрат для препарата ОКРЕВУС на основе результатов ITT сетевого метаанализа (см. предыдущий раздел), по сравнению с ключевыми конкурентами при РРС и по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией при ППРС (на основе цен со скидкой в Великобритании)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **РРС** | | | **ППРС** |
| По сравнению с  Ребиф | | По сравнению с Гиления | По сравнению с наилучшей поддерживающей терапией |
| **Целевая цена (£15 251)** | £32 957 | £25 287 | Более £200 000 (£216 895) |
| **Минимальная допустимая цена (£14 162)** | £28 579 | £18 695 | Более £200 000 (£201 478) |

*Примечание: вышеуказанные результаты не учитывают снижения эффекта от лечения.*

*BSC – наилучшая поддерживающая терапия; ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз; РРС – ремитирующий рассеянный склероз.*

Дополнительную информацию можете получить в техническом отчете CEA (август 2016 года). Итоговые модели соотношения цена-эффективность будут представлены представительством компании в третьем квартале 2016 года.

6.2.3 Анализ влияния на бюджет

Для расчета стоимости и влияния на бюджет выхода препарата ОКРЕВУС на рынок в рамках конкретной системы здравоохранения была разработана модель влияния на бюджет в программе Microsoft Excel.

При использовании Франции в качестве базового сценария, анализы показали, что при применении у пациентов с РРС, препарат ОКРЕВУС повышает время затрат для плательщика ежегодно на 8%. Это главным образом связано с высокой ценой препарата ОКРЕВУС, а также с тем, что он не заменит другие ПИТЕРС, обладающие высокой эффективностью (в целом, с сопоставимой ценой). Следует отметить, что на данном этапе BIM составлен с использованием глобальных предположений, включая целевую заявленную цену на глобальном рынке, и предположения о доле рынка.

Дополнительная информация представлена в техническом отчете по модели «влияние на бюджет препарата ОКРЕВУС у пациентов с рассеянным склерозом (РС)» (июнь 2016 года).

**7. ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ. РАБОТА С ВОЗРАЖЕНИЯМИ**

Набор возможных возражений или вопросов представлен в таблице 11 вместе с возможными ответами. Более подробная информация по ответам будет предоставлена в расширенном руководстве по работе с возражениями, которое будет представлено в AED.

Таблица 11. Заключения по потенциальным возражениям и вопросам, а также возможным ответам

|  |  |
| --- | --- |
| **Вопрос** | **Ответ** |
| **Неудовлетворенная потребность** | |
| **Какую нерешенную проблему может решать препарат ОКРЕВУС при наличии такого большого числа ПИТЕРС для лечения РРС?** | Несмотря на существование большого количества подходов к лечению, у большинства пациентов сохраняется активное заболевание, и существующие высокоактивные препараты обладают неблагоприятным профилем «польза-риск». Существует неудовлетворенная потребность в наличии высокоэффективного препарата с хорошим профилем безопасности.  Данные фазы 3 по препарату ОКРЕВУС показывают, что данное лечение является эффективным и характеризуется хорошей безопасностью для раннего начала лечения пациентов с активным заболеванием. |
| **В чем заключается ценность более раннего начала терапии ПИТЕРС у пациентов с РС?** | Более раннее начало терапии ПИТЕРС ассоциируется с лучшим долгосрочным прогнозом, по сравнению с более поздним началом, в том числе, снижение риска прогрессирования инвалидизации.  Данные по эффективности и безопасности препарата ОКРЕВУС поддерживают его раннее применение для лечения РРС. |
| **Как соотносится эффективность препарата ОКРЕВУС в определенных подгруппах (у пациентов с высокоактивным заболеванием и быстропрогрессирующим тяжелым РРС) с данными по существующим ПИТЕРС?** | Препарат ОКРЕВУС показал стабильно более высокие результаты по эффективности, по сравнению с препаратом Ребиф, у подгруппах пациентов с высокоактивным или быстропрогрессирующим тяжелым заболеванием.  Препарат ОКРЕВУС может оказаться эффективным для применения на ранних стадиях заболевания у пациентов вот этих подгрупп. |
| **OPERA I и OPERA II: популяции, включенные в исследования, целевые инструкции и конкуренты** | |
| **Пациенты в исследованиях OPERA I и OPERA II представляют собой смешенную популяцию, включающую в себя как ранее не получавших, так и получавших лечение. Как использование такой смешанной популяции может поддержать позиционирование препарата ОКРЕВУС для льготного обеспечения у пациентов с «активным заболеванием»?** | Все пациенты, включенные в исследования OPERA I и OPERA II, соответствуют определению активного РС с учетом указаний на количество рецидивов в анамнезе и критериев МРТ.  Таким образом, результаты исследования демонстрируют эффективность препарата ОКРЕВУС на более ранних этапах лечения в популяциях пациентов с активным заболеванием. |
| **Какими данными можно подтвердить, что препарат Ребиф (IFN β-1a) в дозе 44 мкг под/к, активный препарат сравнения в исследованиях OPERA I и OPERA II, является наиболее эффективным из всех интерферонов?** | Ребиф в дозе 44 мкг рассматривается как один из наиболее эффективных препаратов из группы ABCR – стандарты лечения РРС, на основе данных исследований EVIDENCE (по сравнению с препаратом Авонекс) и Охрановского обзора.  Ребиф – адекватный препарат сравнения для препарата ОКРЕВУС в исследованиях OPERA I и OPERA II. |
| **Конечные точки по эффективности при РРС** | |
| **Как определялась устойчивое прогрессирование инвалидизации в исследованиях OPERA I и OPERA II? Насколько эти определения отличались от тех, которые использовались в ключевых исследованиях по другим ПИТЕРС и, на что могут повлиять эти различия?** | Определение CDP может отличаться в различных исследованиях. В исследованиях OPERA I и OPERA II CDP определялся как увеличение на 1,0 при исходном EDSS ≤ 5.5 или на увеличение на ≥ 0.5 балла при исходном EDSS ≤ 5.5, сохраняющееся на протяжении ≥ 12 или 24 недель.  ОКРЕВУС – единственный ПИТЕРС, который стабильно показывал в двух ключевых исследованиях фазы 3 снижение показателя CDP на 12 и 24 недели, по сравнению с активным препаратом сравнения. |
| **Насколько значимым является подавление числа очагом МРТ с точки зрения исхода для пациента?** | Метаанализ обликованных РКИ при РРС выявил достоверную корреляцию между эффектом отличения в отношении очагов по МРТ и рецидивов, и ухудшения по EDSS.  Таким образом, подавление очагов по МРТ является важным исходом лечения. |
| **В чем заключается польза от использования NEDA в качестве объединенной конечной точки при доступности результатов по отдельным конечным точкам? Что означает достижение NEDA?** | Комбинированная конечная точка NEDA представляет строгий подход к определению эффективности терапии РС.  Результаты когортного исследования CLIMB показали, сто при достижении NEDA в течение двух лет терапии ПИТЕРС, существует почти 80% шанс, что спустя 7 лет не будет отмечено прогрессирование инвалидизации. |
| **Как можно сопоставить результаты по NEDA для препарата ОКРЕВУС с таковыми для других ПИТЕРС?** | Сравнение, раннее не получавших лечение, пациентов показывает, что в группе пациентов, получавших препарат ОКРЕВУС, о доле, достигших с NEDA через 2 года, на 46% выше, чем для существующих высокоэффективных ПИТЕРС (23-38%). |
| **Рецидивы представляют собой явления коротко продолжительности и для их купирования могут использоваться простые короткие дешевые курсы стероидов. В чем заключается значимое преимущество недо пускания рецидивов для пациентов и экономики?** | Помимо того, что рецидивы при РРС оказывают влияние на HRQoL, они ассоциируются со значительными дополнительными затратами (по данным последних европейских исследований от €3400–€9600 на рецидив).  Неполное восстановление после рецидивов может привести к нарастанию инвалидизации (у 42% из 224 пациентов в когортной базе данных отмечается остаточно неврологические дефициты). |
| **Эффективность препарата ОКРЕВУС при ППРС** | |
| **С учетом того, что в исследовании по ППРС включались специально отобранные пациенты, как можно экстраполировать полученные результаты на всех пациентах с ППРС?** | В исследование включалось сопоставимое число мужчин и женщин (приблизительно 51% мужчин и 49% женщин, что соответствует данным о эпидемиологии ППРС). В число других исходных характеристик, отражающих состояние популяции ППРС, относится средний возраст (около 45 лет), средний показатель EDSS (около 4,7) и нормализованный объем головного мозга 1467 cм3. Ни в одного пациента ранее не отмечалось рецидивов. Таким образом, данная популяция являются репрезентативной по отношению к той популяции, для которой препарат предлагается зарегистрировать. |
| **Насколько значимым для пациента из клинической точки зрения является относительное снижение риска CDP при ППРС? Результаты по CDP в исследовании ORATORIO представляются ниже, чем результаты по CDP в OPERA I и OPERA II.** | Препарат ОКРЕВУС – первый и единственный ПИТЕРС, который показала статистически и клинически значимое снижение CDP по сравнению с плацебо при ППРС, для которого характерно более быстрое прогрессирование инвалидизации, чем для РРС. |
| **HRQoL при РРС и ППРС** | |
| **На что влияют неполные данные, представлены пациентами в исследованиях OPERA I и OPERA II, а также ORATORIO, по препарату ОКРЕВУС?** | Тенденция к более высокой клинической эффективности без существенного влияния на HRQoL также наблюдалась в клинических исследованиях по препаратам конкурентов и может отражать ограниченное прогрессирование инвалидизации за период исследования. Для препарата ОКРЕВУС было показано существенное улучшение по экспериментальной конечной точке утомляемости, по сравнению с плацебо, при использовании MFIS. Для пациентов, получавших лечение препаратом ОКРЕВУС, было показано улучшение среднего показателя MFIS от исходного до 120 недели на 0,462 балла, в тоже время, при использовании плацебо отмечено ухудшение на 2,994 балла (p = 0.0091). Также снижение показателем MFIS наблюдалось во всех подшкалах (физической, когнитивной и психосоциальной). Утомляемость является достоверным и клинически значимым симптомом РС. |
| **Безопасность препарата ОКРЕВУС при РРС и ППРС** | |
| **Какие данные подтверждают заявление о том, что препарат ОКРЕВУС обладает благоприятным профилем «польза-риск»? В чем заключается план дальнейших исследований по долгосрочной безопасности?** | Безопасность, в целом (доля пациентов с НЯ и СНЯ, получавших препарат ОКРЕВУС в исследованиях фазы 3), была сходной с препаратом Ребиф в исследованиях по РРС и с плацебо в исследовании по ППРС. При применении препарата ОКРЕВУС наиболее часто отмечались такие нежелательные явления, как инфузионные реакции инфекции, как правило, легкой или средней степени тяжести.  В настоящее время планируется получение данных по долгосрочным безопасностям на основе открытых продолжений исследований фазы 3 по препарату ОКРЕВУС и планируется проведение пострегистрационных исследований в дальнейшем. |
| **Как можно объяснить отличие по числу злокачественных новообразований в группах препарата ОКРЕВУС и плацебо в исследовании ORATORIO?** | Частота злокачественных новообразований, включая рак молочной железы, у пациентов, получавших препарат ОКРЕВУС, остается в том же диапазоне, что и при применении плацебо в клинических исследованиях по РС, и в пределах эпидемиологических данных у пациентов в этой возрастной группе.  В программе клинической разработки препарата ОКРЕВУС для ревматоидного артрита между группами отмечена сходная частота злокачественных новообразований в группах препарата ОКРЕВУС и плацебо. |
| **Ценность отличия препарата ОКРЕВУС от новых высокоэффективных ПИТЕРС при РРС** | |
| **Для препарата ОКРЕВУС была показана количественно более низкая ежегодная частота рецидивов по сравнению с существующими высокоэффективными ПИТЕРС. Как это можно объяснить?** | В ряде недавно проведенных исследований было показано снижение ежегодной частоты рецидивов в контрольных группах РКИ по ПИТЕРС при РРС, что снижает возможность демонстрации улучшения этого показателя для новых методов лечения.  В исследованиях OPERA I и OPERA II было показано снижение ежегодной частоты рецидивов на 46,5% в группе препарата ОКРЕВУС, по сравнению с группой препарата Ребиф, который, в целом, рассматривается как наиболее эффективное среди всех интерферонов для лечения РРС. В сетевом метаанализе было показано, что препарат ОКРЕВУС, вероятно, является наиболее эффективным методом лечением в отношении снижения частоты рецидивов. |
| **Сравнение препарата ОКРЕВУС и РитуксимабаМ** | |
| **В чем заключается различие между препаратами ОКРЕВУС и Ритуксимабом?** | И ОКРЕВУС, и Ритуксимаб действуют на CD20+ B-клетки. Ритуксимаб представляет собой химерные моноклональные антитела (mAb), а препарат ОКРЕВУС – рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела.  По сравнеию с химерными моноклональными антителами, гуманизированные, например ОКРЕВУС, ассоциируются с меньшим риском иммуногенности. Иммуногенность может привести к снижению эффективности с течением времени. |
| **Почему компания Roche решила разрабатывать именно препарат ОКРЕВУС, а не Ритуксимаб для лечения РС?** | Поскольку, препарат ОКРЕВУС практически полностью состоит из человеческого белка, он соответствует потребностям пациентов с хроническими аутоиммунными заболеваниями.  Препарат ОКРЕВУС оптимизирован для долгосрочного применения при РС, и компания Roche полагает, что он может занять важное место в схемах лечения этого заболевания. |

*М – в настоящее время разрабатывается подробное руководство по вопросам и ответам в отношении сравнения препарата ОКРЕВУС и Ритуксимаба. Оно будет представлено в третьем квартале 2016 года.*

**8. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| ABCR | Авонекс, Бетасерон, Копаксон, Ребиф, Экставиа и Plegridy |
| ABN | Ассоциация неврологов Великобритании |
| ADA | Антитела к лекарственному средству |
| AED | Досье, содержащее доказательные данные для доступа на рынок |
| ARR | Ежегодная частота рецидивов |
| BIM | Модель влияния на бюджет |
| CDER | Государственный экспертный центр |
| CDI | Подтвержденное улучшение в отношении инвалидизации |
| CDP | Прогрессирование клинической инвалидизации |
| CHMP | Комитет по лекарственным средствам для человека |
| CI | Доверительный интервал |
| EDSS | Расширенная шкала оценки степени инвалидизации |
| EMA | Европейское агентство по лекарственным препаратам |
| FDA | Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами |
| Gd | Гадолиний |
| GPPP | Глобальный план по плательщикам и ценообразованию |
| HR | Отношение рисков |
| HRQoL | Качество жизни, связанное со здоровьем |
| HTA | Оценка медицинских технологий |
| ICER | Величина дополнительных затрат |
| IDP | Различие в ценообразовании на международном уровне |
| IRR | Инфузионные реакции |
| ITC | Непрямое сравнение препаратов |
| ITT | **Intent-to-treat** |
| JCV | Вирус Джона Каннингема |
| MAIC | Скоррегированное непрямое сравнение результатов лечения |
| NEDA | Отсутствие признаков активности болезни |
| NHS | Национальная служба здравоохранения |
| NICE | Национальный институт здравоохранения и усовершенствования медицинской помощи Великобритании |
| NMA | Сетевой метаанализ |
| NNT | Число пролеченных больных на одного излеченного |
| OLE | Открытые расширения |
| OR | Отношение шансов |
| P&R | Ценообразование и льготное обеспечение |
| PBAC | Консультативный комитет по лекарственному обеспечению |
| pGPP | Предварительная глобальная политика ценообразования |
| pGVD | Предварительное глобальное руководство по ценности |
| PLT | Руководство фармацевтической компании |
| RR | Снижение риска |
| RWD | Данные реальной практики |
| SAD | Устойчивое нарастание инвалидизации |
| SC | Подраздел заявки |
| SLR | Системный обзор литературы |
| SMC | Шотландский консорциум по лекарственным средствам |
| SmPC | Краткая характеристика лекарственного средства |
| SoC | Стандарт лечения |
| SWOT | Сильные стороны, слабые стороны, возможности угрозы |
| UK | Великобритания |
| US(A) | Соединенные Штаты (Америки) |
| VC | Заявленная ценность |
| VZV | Вирус ветряной оспы |
| WAC | Оптовые расходы на приобретение |
| в/в | Внутривенно |
| ВПРС | Вторично прогрессирующий рассеянный склероз |
| ЕС | Европейский Союз |
| ИФНβ | Интерферон бета |
| КИС | Клинический изолированный синдром |
| МРТ | Магнитно резонансная томография |
| НЯ | Нежелательные явления |
| ПИТЕРС | Препарат, изменяющий течение рассеянного склероза |
| ПМЛ | Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия |
| ППРС | Первично прогрессирующий рассеянный склероз |
| РКИ | Рандомизированное клиническое исследование |
| РРС | Ремитирующий рассеянный склероз |
| РС | Рассеянный склероз |
| СНЯ | Серьезные нежелательные явления |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЭКГ | Электрокардиограмма |

**9. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**