



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku TYSABRI (natalizumab)  
300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,  
1 fiol. 15 ml (20 mg/ml) EAN: 5909990084333  
w ramach programu lekowego „Leczenie  
natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym  
(ICD-10 G35.0)”.**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-24/2012

Data ukończenia: grudzień 2012

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[Redacted names of authors]

### Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[Redacted]	TAK 14.11.2012	TAK	TAK
[Redacted]	TAK 16.11.2012	TAK	TAK
[Redacted]	TAK 15.11.2012	TAK	TAK
[Redacted]	TAK 20.11.2012	TAK	TAK
[Redacted]	TAK 16.11.2012	NIE	TAK
[Redacted]	TAK 19.11.2012	NIE	TAK

### Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

## Wykaz skrótów

<p><b>AI</b> Skala Niewydolności Ruchowej (ang. <i>Ambulation Index</i>)</p> <p><b>Agencja</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p><b>bd</b> brak danych</p> <p><b>CAL</b> łączna liczba zmian aktywnych (ang. <i>Combined Active Lesion</i>)</p> <p><b>CDMS</b> pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod (ang. <i>Clinically Definite Multiple Sclerosis</i>)</p> <p><b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p><b>CI</b> – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p><b>CIS</b> klinicznie izolowany zespół (ang. <i>Clinically Isolated Syndrome</i>)</p> <p><b>DMTs</b> leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Therapies</i>)</p> <p><b>EDSS</b> Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)</p> <p><b>GA</b> octan glatirameru (ang. <i>glatiramer acetate</i>)</p> <p><b>Gd</b> gadolin</p> <p><b>GMF</b> frakcja istoty szarej (ang. <i>gray matter fraction</i>)</p> <p><b>GRADE</b> <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i></p> <p><b>HAS</b> <i>Haute Autorite de Sante</i></p> <p><b>HR</b> hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)</p> <p><b>HTA</b> ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)</p> <p><b>i.m.</b> domięśniowo (ang. <i>intramuscular</i>)</p> <p><b>INFβ</b> interferon beta</p> <p><b>ITT</b> analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)</p> <p><b>JADAD</b> skala oceny wiarygodności badań klinicznych</p> <p><b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p><b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p><b>MD</b> – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p><b>MRI</b> obrazowanie rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)</p> <p><b>MS</b> stwardnienie rozsiane (ang. <i>Multiple Sclerosis</i>)</p> <p><b>msc</b> miesiąc</p> <p><b>MSFC</b> Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)</p> <p><b>N</b> liczba pacjentów w grupie</p> <p><b>n</b> liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy</p> <p><b>nd</b> nie badano (ang. <i>not determined</i>)</p> <p><b>NL</b> nowe zmiany (ang. <i>New Lesions</i>)</p> <p><b>NNH</b> liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)</p> <p><b>NNT</b> – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p><b>NS</b> nieistotne statystycznie</p> <p><b>OR</b> iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)</p> <p><b>OUN</b> ośrodkowy układ nerwowy</p> <p><b>p</b> poziom istotności statystycznej (ang. <i>p-value</i>)</p> <p><b>PICOS (T)</b> populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania, okres obserwacji</p> <p><b>pkt</b> punkty</p> <p><b>PL</b> placebo</p> <p><b>PP</b> pierwotnie postępująca (ang. <i>primary progressive</i>)</p> <p><b>PR</b> postępująca z rzutami (ang. <i>progressive-relapsing</i>)</p>
---

**PSUR** Okresowy Raport o Bezpieczeństwie (ang. *Periodic Safety Update Report*)

**pts** pacjenci (ang. *patients*)

**RCT** randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*)

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RRMS** rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*)

**rż.** rok życia

**s.c.** podskornie (ang. *subcutaneous*)

**SD** odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

**SP** wtornie postępująca (ang. *secondary progressive*)

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**tys.** tysięcy

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**VAS** *Visual Analogue Scale*

**WHO** Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*)

**WMD** - ważona różnica średnich zmian (ang. *weighted mean difference*)

**vs** versus

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	15
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	18
2.5.2. Status rejestracyjny .....	18
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	20
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>22</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	22
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	22
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	29
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	29
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	36
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	36
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	37
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	44
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	60
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	66
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	69
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>71</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	71
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	72
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	81
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	82
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	83
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	83
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	87
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	88
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	90
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	91
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>93</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	93
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	100

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	101
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	101
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	104
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	104
■ [REDACTED] .....	105
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>105</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>106</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>108</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	108
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	111
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	115
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>116</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>118</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>123</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>128</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>131</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

18.10.2012 MZ-PLA-460-16983-1/EM/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: TYSABRI (natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml)  
EAN: 5909990084333

Wnioskowane wskazanie: wskazania wynikające ze złożonej propozycji programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie (w ramach programu lekowego)

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

█ ███ ███

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne: analiza problemu decyzyjnego

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Biogen Idec Poland Sp. z o.o.,  
ul. Poleczki 35, 02-822 Warszawa

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Elan Pharma International Ltd Treasury Building,  
Lower Grand Canal Street  
Dublin 2, Ireland.

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

Nie dotyczy

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. Bayer Pharma AG - Betaferon (interferon beta-1b)
  2. Biogen Idec Ltd. - Avonex (interferon beta-1a)
  3. Merck Serono Europe Ltd. - Rebif interferon beta-1a
  4. Novartis Europharm Ltd - Extavia (interferon beta-1b), Gilenya (fingolimod)
  5. Teva Pharmaceuticals Ltd - Copaxone (octan glatirameru)
-



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 19.10.2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 18.10.2012 r., pismo znak: MZ-PLA-460-16983-1/EM/12, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolel. 15 ml (20 mg/ml), w ramach programu lekowego „**Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsiałym (CD-10 G35.0)**”.

Wraz z pismem zleającym przekazano projekt programu lekowego – w wersji uzgodnionej z Ministerstwem Zdrowia oraz następującą prośbę:

„W załączeniu do powyższego zlecenia przekazuję pismo z dnia 13.09.2012 r. znak: [REDAKTOWANE] z uwagami [REDAKTOWANE] do zapisów powyższego programu z prośbą o zwrócenie uwagi na zapisy w pkt. 3 pisma oraz zawarcie stanowiska w powyższej kwestii w rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych”.  
Fragmenty wspomnianego pisma:

(...) Z punktu widzenia merytorycznego program został przygotowany prawidłowo. Wskazania do stosowania Tysabri są zgodne z charakterystyką leku. Uwzględniając ewentualne zastrzeżenia dotyczące kosztów leczenia, podtrzymuję swoje uwagi (...):

3. W przypadku ewentualnych zastrzeżeń przy analizie farmakoekonomicznej można przyjąć zasadę, że w ramach programu będzie finansowane jedynie leczenie chorych [REDAKTOWANE]

Ponadto przekazano komplet analiz farmakoekonomicznych:

[REDAKTOWANE] „Analiza problemu decyzyjnego – Natalizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsiałego”, [REDAKTOWANE] maj 2012;

[REDAKTOWANE] „Analiza kliniczna – Natalizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsiałego”, [REDAKTOWANE] lipiec 2012;

[REDAKTOWANE] „Analiza ekonomiczna – Natalizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsiałego” [REDAKTOWANE] lipiec 2012;

[REDAKTOWANE] „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia – Natalizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsiałego” [REDAKTOWANE] maj 2012;

[REDAKTOWANE] „Analiza racjonalizacyjna – Natalizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsiałego”, [REDAKTOWANE] maj 2012;

W dniu 30.10.2012 r. pismem znak MZ-PLR-460-16324-16/JM/12 z dnia 29.10.2012 r. Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji przedłożony przez firmę Biogen Idec Poland Sp. z o.o. aneks do analizy ekonomicznej przedstawiający wyniki analizy ekonomicznej prowadzonej z perspektywy społecznej:

• [REDAKTOWANE] „Aneks do analizy ekonomicznej – Natalizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsiałego” [REDAKTOWANE] październik 2012;

W dniu 20.11.2012 r. pismem znak AOTM-OT-435-24(14)/AKP/2012 poinformowano Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388).

W dniu 21.11.2012 r. Ministerstwo Zdrowia wezwało firmę Biogen Idec Poland Sp. z o.o., pismem znak MZ-PLR-460-16376-3/JA/12 do uzupełnienia przedłożonych analiz i poinformowało o zawieszeniu biegu terminu na rozpatrzenie wniosku.

W dniu 12.12.2012 r. Ministerstwo Zdrowia przekazało pismem znak MZ-PLR-460-16376-4/JA/12 z dnia 10.12.2012 r. uzupełnienie do wniosku o objęcie refundacją leku Tysabri przesłane przez firmę Biogen Idec Poland Sp. z o.o.

Jako uzupełnienie do wniosku przekazano:

- Pismo firmy Biogen Idec Poland Sp. z o.o. z dnia 6.12.2012 r., zawierające polemikę z częścią uwag dotyczących niespełniania wymagań minimalnych.
- [REDAKOWANE] „Aneks do analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet – Natalizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego” [REDAKOWANE] grudzień 2012.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

**Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia**

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK Nr 37/2010 z dnia 24 maja 2010 r,  Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 19/2010 z dnia 24 maja 2010 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia</b> „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, <b>jako świadczenia gwarantowanego.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> w perspektywie potencjalnie śmiertelnych powikłań zależnych od długości terapii Tysabri, przedstawione dowody na bezpieczeństwo terapii mają zdecydowanie zbyt krótki horyzont czasowy, - stosowanie natalizumabu wiązałoby się z olbrzymimi, nieuzasadnionymi efektywnością kliniczną i bezpieczeństwem, kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego.</p>	<p><u>Zalecenia</u> :Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, <b>jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem</b>, obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej zbliżonej do wartości 3 x PKB / QALY per capita.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> - wnioskowanie o bezpieczeństwie terapii poza horyzont dwuletni jest nieuprawnione (ze względu na charakter choroby, przedstawienie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa wnioskowanej technologii), - populacja pacjentów z doniesień naukowych nie jest tożsama z populacją, która ma wskazania rejestracyjne do terapii natalizumabem, - populacja docelowa technologii wnioskowanej może być bardziej obciążona, wyniki analizy efektywności klinicznej natalizumabu vs placebo wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść natalizumabu, - wyniki porównań pośrednich natalizumabu z interferonem beta wskazują na znamienne niższe ryzyko wystąpienia rzutu SM w grupie natalizumabu, brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmniejszenia występowania rzutów SM oraz odsetka pacjentów z progresją choroby, -ryzyko wystąpienia ognisk demielinizacyjnych w grupie natalizumabu znamienne niższe niż w grupie interferonu beta. - ryzyko rozwoju progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) wzrasta wraz z liczbą przyjętych dawek natalizumabu i wydaje się wzrastać po dwóch latach podawania natalizumabu, - finansowanie schematu leczenia natalizumabem ze środków publicznych zwiększyłoby spektrum terapeutyczne dla pacjentów cierpiących z powodu ciężkiej, szybko postępującej, rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, - trudne do oszacowania bezpieczeństwo terapii natalizumabem oraz wyniki analizy ekonomicznej określającej koszt ok. 770 tys. złotych / QALY wskazują na brak efektywności kosztowej i wysokie ryzyko stosowania przedmiotowego schematu leczenia.</p>
źródło: <a href="http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=12">http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=12</a>		

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

**Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych**

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Gilenya (fingolimod) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2012 z dnia 8 października 2012 r.  Rekomendacja nr 76/2012 z dnia 8 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	<p><b>Rada Przejrzystości rekomenduje objęcie produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) refundacją</b> w ramach programu lekowego - leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem (...) lub obniżenia ceny leku do poziomu zgodnego z przyjętym w Polsce progiem efektywności kosztowej.</p> <p><b>Uzasadnienie</b>                      Fingolimod (...) stanowi obecnie rekomendowaną technologię zalecaną przez kompetentne stowarzyszenia medyczne w leczeniu chorych z negatywnym wynikiem leczenia lekami I-ego rzutu ( interferon beta, octan glatirameru ). Fingolimod był oceniany w badaniu klinicznym III fazy u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), w którym wykazano wyższą jego skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa w stosunku do interferonu beta 1a. Rada wzięła pod uwagę, że obecnie nie jest finansowany w Polsce żaden z leków, który powinien być stosowany zgodnie z rekomendacjami w terapii II rzutu stwardnienia rozsianego.</p> <p>Mimo że proponowane świadczenie jest bardzo kosztowne w relacji do uzyskiwanego efektu leczniczego, a także w świetle poważnych działań niepożądanych tego leku, co determinuje konieczność monitorowania pacjenta po przyjęciu pierwszej dawki, Rada uważa, że leczenie fingolimodem jest opłacalne w porównaniu z brakiem leczenia (...). Zdaniem Rady finansowanie w ramach programu lekowego zwiększa spektrum terapeutyczne dla chorych cierpiących z powodu ciężkiej, szybko postępującej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, przez co zabezpiecza najbardziej zagrożoną grupę pacjentów. (...)</p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b>                      Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości1, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) (...). Fingolimod jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu stwardnienia rozsianego. W przedstawionej analizie klinicznej wykazano jego przewagę nad interferonem beta-1a względem punktów końcowych związanych z częstością rzutów choroby. Wykazano również przewagę fingolimodu nad placebo względem punktów końcowych związanych z częstością rzutów, ryzykiem utrwałonego pogorszenia sprawności ruchowej oraz liczbą nowych ognisk uszkodzenia w obrazie rezonansu magnetycznego. Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zalecane jest ściśle monitorowanie chorego po podaniu pierwszej dawki leku. Fingolimod jest rekomendowany przez wytyczne międzynarodowych organizacji oraz posiada pozytywne opinie ekspertów klinicznych. Jednocześnie należy nadmienić, iż terapia fingolimodem jest nieefektywna kosztowo (...) warunkiem wprowadzenia fingolimodu na listę leków refundowanych (...) lub obniżenie kosztu terapii umożliwiające jej zbliżenie do prognozy efektywności kosztowej. Lek powinien być umieszczony w oddzielnej grupie limitowej.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Copaxone (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r.                       Rekomendacja nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r.                       Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) (dawki i opakowania wymienione poniżej) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia. Jednocześnie Rada opiniuje pozytywnie finansowanie octanu glatirameru w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie stwardnienia rozsianego”, z wykreśleniem w kryteriach kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru zapisu "przeciwwskazania do stosowania interferonów beta", z obniżeniem wieku pacjentów kwalifikowanych do leczenia z 18 do 12 lat. <b>Uzasadnienie</b>                      Rada uważa, że rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego jest wystarczające i nie ma potrzeby tworzenia nowego programu „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”. Rada uważa, że wyniki badań u osób dorosłych wskazują na podobną skuteczność i ryzyko działań niepożądanych, jak w przypadku innych leków refundowanych w tym wskazaniu, przy mniejszych kosztach. Brak jest badań randomizowanych dotyczących grupy wiekowej 12-18 lat, ale istniejące dowody niższej jakości uzasadniają jego stosowanie także w tej grupie.</p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego”.  <b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”.  <b>Uzasadnienie rekomendacji</b>                      Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za wskazane objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego”.                      Prezes Agencji uważa, że rozszerzenie obowiązującego programu jest wystarczające i nie ma powodu do tworzenia nowego programu. Prezes Agencji sugeruje rozszerzenie obowiązującego programu poprzez wykreślenie w kryteriach kwalifikacji do leczenia zapisu „przeciwwskazania do stosowania interferonów beta” oraz obniżenie kryterium wiekowego z 18. do 12. lat.                      Zdaniem Prezesa Agencji, wyniki badań przeprowadzonych u osób dorosłych wskazują na podobną skuteczność jak i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku innych leków refundowanych w tym wskazaniu, a przy mniejszych kosztach.                      Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, pomimo braku badań z randomizacją dotyczących grupy wiekowej 12 – 18-letków, istniejące dowody niższej jakości uzasadniają stosowanie octanu glatirameru we wnioskowanym wskazaniu w tej grupie wiekowej.</p>
<p>TPZ Leczenie stwardnienia rozsianego</p>	<p>Stanowisko RK Nr 86/2011 z dn. 26 września 2011r.                      Rek. Prezesa Agencji Nr 71/2011 z dn. 26 września 2011r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna <b>podtrzymuje</b> dotychczasowe stanowiska dotyczące leków stosowanych w programie terapeutycznym „Leczenie stwardnienia rozsianego” [<i>interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru – przyp. analityka</i>].                      Po zapoznaniu się z przedstawionymi dowodami naukowymi, oraz z uwagą na to, że nowy program terapeutyczny wyeliminował błędy (np. punktacja faworyzująca młodszych pacjentów), dopuszcza do leczenia pacjentów poniżej 16 roku życia i wydłuża maksymalny czas leczenia do 5 lat.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> „Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” [<i>interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru – przyp. analityka</i>], jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do przedmiotowego zlecenia.”  <b>Uzasadnienie:</b> - poprawa obecnej sytuacji w zakresie dostępu pacjentów do terapii (rozszerzenie grupy docelowej), - leki stosowane w terapii stwardnienia rozsianego w ramach przedmiotowego programu są skuteczne oraz stosunkowo bezpieczne.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
octan glatirameru (Copaxone®) w leczeniu stwardnienia rozсіяnego	Stanowisko RK Nr 42/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych octanu glatirameru (Copaxone®) w leczeniu II rzutu stwardnienia rozсіяnego w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii interferonami <math>\alpha</math> lub <math>\beta</math>, a w przypadku bardzo wyraźnego obniżenia kosztów zakupu, także w leczeniu I rzutu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> -efektywność kliniczna octanu glatirameru podobna do interferonów, - istnienie grupy pacjentów nietolerujących leczenia interferonami lub leczenie to jest nieskuteczne, - wskazane jest precyzyjne określenie wskazań do stosowania glatirameru i dążenie do obniżenia kosztów tego leku.</p>	bd
terapię immunomodulującą w leczeniu stwardnienia rozсіяnego	Stanowisko RK Nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2007 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>nie zaleca finansowania</b> ze środków publicznych leczenia stwardnienia rozсіяnego octanem glatirameru.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> - brak wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby</p>	bd

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
„Leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®)”	Stanowisko RK Nr 37/2010 z dnia 24 maja 2010 r, Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 19/2010 z dnia 24 maja 2010 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia</b> „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, <b>jako świadczenia gwarantowanego</b>.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> w perspektywie potencjalnie śmiertelnych powikłań zależnych od długości terapii Tysabri, przedstawione dowody na bezpieczeństwo terapii mają zdecydowanie zbyt krótki horyzont czasowy, - stosowanie natalizumabu wiązałoby się z olbrzymimi, nieuzasadnionymi efektywnością kliniczną i bezpieczeństwem, kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego.</p>	<p><u>Zalecenia :</u>Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, <b>jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem</b>, obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej zbliżonej do wartości 3 x PKB / QALY per capita.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> - wnioskowanie o bezpieczeństwie terapii poza horyzont dwuletni jest nieuprawnione (ze względu na charakter choroby, przedstawienie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa wnioskowanej technologii), -populacja pacjentów z doniesień naukowych nie jest tożsama z populacją, która ma wskazania rejestracyjne do terapii natalizumabem, - populacja docelowa technologii wnioskowanej może być bardziej obciążona, wyniki analizy efektywności klinicznej natalizumabu vs placebo wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść natalizumabu, -wyniki porównań pośrednich natalizumabu z interferonem beta wskazują na znamienne niższe ryzyko wystąpienia rzutu SM w grupie natalizumabu, brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmniejszenia występowania rzutów SM oraz odsetka pacjentów z progresją choroby, -ryzyko wystąpienia ognisk demielinizacyjnych w grupie natalizumabu znamienne niższe niż w grupie interferonu beta. - ryzyko rozwoju progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) wzrasta wraz z liczbą przyjętych dawek natalizumabu i wydaje się wzrastać po dwóch latach podawania natalizumabu, - finansowanie schematu leczenia natalizumabem ze środków publicznych zwiększyłoby spektrum terapeutyczne dla pacjentów cierpiących z powodu ciężkiej, szybko postępującej, rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, - trudne do oszacowania bezpieczeństwo terapii natalizumabem oraz wyniki analizy ekonomicznej określającej koszt ok. 770 tys. złotych / QALY wskazują na brak efektywności kosztowej i wysokie ryzyko stosowania przedmiotowego schematu leczenia.</p>
źródło: <a href="http://www.aotm.gov.pl/">http://www.aotm.gov.pl/</a>			

## 2.4. Problem zdrowotny

Według analizy wnioskodawcy:

„Analiza problemu decyzyjnego – Natalizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego”, maj 2012;

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

#### CD-10 G35.0

„Stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozszanych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w centralnym systemie nerwowym”

#### Epidemiologia

„(...) Polska pod względem chorobowości znajduje się w pierwszej dziesiątce przebadanych w 2008 roku przez WHO krajów świata, ze współczynnikiem chorobowości 120 na 100 000 osób. (...) Dane dotyczące zapadalności na stwardnienie rozsiane w Polsce pozwalają na szacowanie rocznej liczby nowych przypadków w zakresie od 1,43/100 tys. ludności do 4,40/100 tys. ludności, co w przybliżeniu przekłada się na 500–1700 nowych zachorowań rocznie.”

W latach 2008–2009 przeprowadzono w Polsce przekrojowe badanie pilotażowe, w którym analizie poddano wybrane aspekty epidemiologiczne SM. Przebadaną próbę stanowiło łącznie 3881 pacjentów w średnim wieku 40,7 (SD = 11,1) roku, w tym 2494 kobiet (70%) (...). Średni czas trwania choroby wynosił 10,2 (SD = 8,8) roku, a od pierwszych objawów do pełnego rozpoznania mijało średnio 2,6 roku [Kułakowska 2010].

(...) Ocenia się, iż kobiety mają dwu- do trzykrotnie większą szansę rozwinięcia choroby niż mężczyźni. Najwyższa zachorowalność dotyczy osób pomiędzy drugą a czwartą dekadą życia (ok. 70% chorych), ze szczytem zachorowalności przypadającym na 30 r.ż. (...)

#### Etiologia i patogeneza

„Rozwój procesu chorobowego wydaje się być związany z różnymi czynnikami. O podłożu genetycznym pozwalają wnioskować badania wykazujące na zwiększone ryzyko zachorowania w przypadku posiadania w rodzinie chorego na SM. Na udział czynnika infekcyjnego wskazują prace łączące SM z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Istotną rolę wydają się również odgrywać czynniki środowiskowe (...) Chociaż etiopatogeneza SM nie jest do końca poznana, nie ma wątpliwości, iż podstawowym procesem patologicznym jest demielinizacja neuronów. Proces demielinizacji zapoczątkowany zostaje przez nieokreślony czynnik etiologiczny, prowadzący do rozwinięcia się odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko własnym tkankom oraz uszkodzenia i zniszczenia osłonek mielinowych aksonów.”

#### Klasyfikacja

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów rozróżniamy następujące postacie:

- rzutowo-remisyjną (Relapsing-Remitting SM, RRSM)
- pierwotnie postępującą (Primary Progressive SM, PPSM)
- wtórnie postępującą (Secondary Progressive SM, SPSM), rozwijającą się w przebiegu RRSM,
- postępującą z nakładającymi się rzutami (Rysunek 1). [4]

Najczęściej SM ma charakter rzutowo-remisyjny. Dane epidemiologiczne z roku 2008 wskazują, że w Polsce ta postać choroby diagnozowana jest u ok. 71% wszystkich chorujących na stwardnienie rozsiane. Pozostałe typy SM występują rzadziej, stanowią odpowiednio w przypadku PPSM 8,4% diagnozowanych przypadków, a w przypadku SPSM 16,8%.

#### Obraz kliniczny

Najbardziej charakterystyczną cechą SM jest lokalizacyjne i czasowe rozsianie objawów, będące wynikiem uszkodzenia różnych obszarów CUN w różnym czasie. (...) Do najczęstszych objawów początkowych zalicza się zaburzenia czucia w obrębie kończyn (...), objawy piramidowe (zaburzenia równowagi i chodu), a

także zaburzenia widzenia, takie jak utrata wzroku w jednym oku czy podwójne widzenie. Objawem charakterystycznym, mogącym być pierwszym sygnałem choroby, ale występującym we wszystkich jej fazach, jest patologiczne zmęczenie [Szczekliki 2010].

Nasilenie objawu już istniejącego lub wystąpienie nowego, trwające co najmniej 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej jeden punkt w skali EDSS, nazywane jest rzutem choroby [Szczekliki 2010].

W okresie zaawansowanych zmian neurologicznych zwiększa się częstość i nasilenie wymienionych powyżej zaburzeń, a dodatkowo dołączają również objawy zespołu mózdkowego (ataksja, dysmetria, dysartria, drżenia głowy, zawroty głowy), zaburzenia wzroku (osłabienie ostrości, podwójne widzenie, oczopląs), zaburzenia artykulacji (mowa skandowana), zaburzenia czynności płciowych, oddawania moczu i stolca, jak również upośledzenie funkcji poznawczych (pamięć, uwaga, myślenie abstrakcyjne, szybkość przetwarzania informacji) i psychicznych (nieadekwatność, depresja) [Szczekliki 2010].

## Diagnostyka

„(...) Podstawowe znaczenie ma wykazanie rozsianych w czasie (wieloczasowość) i miejscu (wielogniskowość) uszkodzeń układu nerwowego, a rozpoznanie stawiane jest w oparciu o zespół danych klinicznych i wyników badań obrazowych [Hassan-Smith 2011]. Aktualnie podstawą rozpoznania SM są kryteria McDonald, opublikowane po raz pierwszy roku 2001, a następnie poddane modyfikacji w roku 2005 i 2010. Wyniki badania rezonansem magnetycznym oceniane są obecnie wg kryteriów MAGNIMS [Polman 2011].

Obecnie w Polsce przy rozpoznaniu SM i kwalifikowaniu pacjentów do leczenia w ramach PL wykorzystywane są kryteria z 2005 r. Wieloczasowość w rozumieniu kryteriów z roku 2005 oznacza, iż w okresie 3 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych SM w MRI widoczna jest  $\geq 1$  zmiana wzmacniająca po podaniu gadolinu o innej lokalizacji niż wskazywałyby na to objawy kliniczne lub obecność w MRI zmian T2-zależnych w badaniu wykonanym  $\geq 30$  dni od wystąpienia objawów.

Z kolei wielogniskowość oznacza, iż w wykonanym badaniu stwierdzana jest  $\geq 1$  zmiana podkomorowo,  $\geq 1$  zmiana podnamiotowo i  $\geq 3$  zmiany o średnicy  $> 3$  mm przykomorowo. Zmiany w rdzeniu kręgowym są równoważne zmianom podnamiotowym [Potemkowski 2008]. (...)”

## Leczenie i cele leczenia

W SM nie jest znane leczenie przyczynowe, dlatego też niemożliwe jest wyleczenie choroby. Stosowane w przypadku SM leczenie można podzielić na trzy zasadnicze składowe:

- leczenie rzutu choroby, mające na celu zminimalizowanie uszkodzeń neurologicznych w trakcie zaostrzenia,
- leczenie modyfikujące przebieg choroby, którego celem jest zmniejszenie częstości rzutów i wydłużenie czasu remisji, a przez to spowolnienie postępu niepełnosprawności,
- leczenie objawowe, polegające na łagodzeniu objawów choroby, takich jak ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych, spastyczność oraz zaburzenia psychiczne [Szczekliki 2010]

Leczenie rzutu choroby:

W przypadku wystąpienia rzutu choroby (...) stosowane są glikokortykosteroidy (...) [Hassan-Smith 2011]

Leczenie modyfikujące przebieg choroby:

Do grupy leków wpływających na przebieg choroby, tj. zmniejszających częstość rzutów, zaliczamy preparaty immunosupresyjne i immunomodulujące wpływające na jeden z zasadniczych mechanizmów patogenetycznych stwardnienia rozsianego.

Według aktualnych zaleceń w tej grupie lekami pierwszego rzutu są preparaty immunomodulujące, charakteryzujące się korzystniejszym profilem odległych działań niepożądanych w porównaniu z lekami immunosupresyjnymi. Zaliczamy do nich preparaty dostępne od początku lat 90-tych, tj. interferony beta oraz octan glatirameru [Szczekliki 2010, Hassan-Smith 2011].

Natalizumab i fingolimod zalecane są jako leki I linii u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią SM lub jako II linia leczenia w razie niepowodzenia terapii interferonami i/lub octanem glatirameru (...) [Polman 2011, Szczekliki 2006].

Leki immunosupresyjne, stosowane w leczeniu chorób autoimmunologicznych, jak mitoksantron, metotreksat, azatiopryna, w SM stosowane są tylko w szczególnych sytuacjach, po dokładnym rozważeniu



korzyści i ryzyka dla pacjenta. Zwykle są to chorzy z szybko postępującą chorobą i częstymi rzutami pomimo leczenia immunomodulującego (...)

Obecnie stosowane strategie terapeutyczne pozwalają na zmniejszenie częstości rzutów SM oraz na opóźnienie powstawania nowych ognisk demielinizacyjnych w mózgu, a w konsekwencji spowolnienie rozwoju choroby i związanej z nią niepełnosprawności. Leki immunomodulujące pozwalają na spowolnienie i złagodzenie przebiegu choroby. Dodatkową trudnością w leczeniu SM w przypadku stosowania leków immunomodulujących jest możliwość tworzenia w organizmie pacjenta przeciwciał neutralizujących stosowane leki, a przez to osłabiających odpowiedź [McFarland 2007, Farrel 2005].

Leczenie objawowe:

(...) W przypadku spastyczności, bez istotnego osłabienia mięśni, leczenie farmakologiczne obejmuje miorelaksanty (tizanidyna), pochodne benzodiazepiny (diazepam, klonazepam, tetrazepam) oraz leki zwiotczające mięśnie (dantrolen i toksyna botulinowa). (...) W przypadkach ataksji próbuje się stosować gabapentynę. W leczeniu bólu stosowane są leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, gabapentyna), przeciwdepresyjne (imipramina) oraz zwiotczające mięśnie (baklofen), natomiast w przypadku zaburzeń czynności fizjologicznych, seksualnych i zaburzeń psychicznych terapia zależna jest od rodzaju dolegliwości. Poza metodami farmakologicznymi niezwykle istotną rolę w leczeniu SM odgrywa specjalistyczna, kompleksowa i systematycznie prowadzona rehabilitacja (...) [Szczeklik 2010, Hassan-Smith 2011].

### Przebieg naturalny i rokowanie

W naturalnym przebiegu RRSM objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRSM może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępujące SM) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, bardziej stopniowym niż w postaci klasycznej nasilaniem się objawów neurologicznych i narastaniem stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego.

**Tabela 3. Ilość niepowtarzalnych numerów PESEL pacjentów biorących udział w TPZ Leczenie stwardnienia rozsianego wg danych NFZ**

Substancja czynna	2009		2010	
	≥12<18	≥18	≥12<18	≥18
GA 1mg	0	377	0	420
INFβ-1a 0,022mg	5	21	3	16
INFβ-1a 0,03mg	5	606	7	709
INFβ-1a 0,044mg	14	584	7	678
INFβ-1b 0,3mg	22	2111	16	2425
INFβ-1b stat. 0,3mg	0	0	0	105
<b>suma</b>	<b>46</b>	<b>3699</b>	<b>33</b>	<b>4353</b>

Źródło: Pismo NFZ znak: NFZ/CF/DGL/2011/73/0259/W/24607/AKW z dnia 06.10.2011 roku

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

**Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	TYSABRI 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, wlew dożylny raz na 4 tygodnie, 15 ml koncentratu w fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma butylowa) i kapsłem (aluminiowy) oraz zrywaną nakrywką. Opakowanie zawiera jedną fiolkę w tekturowym pudełku. EAN: 5909990084333
<b>Substancja czynna</b>	natalizumab
<b>Droga podania</b>	wlew dożylny
<b>Mechanizm działania</b>	Natalizumab jest selektywnym inhibitorem molekuł adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$ , blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję $\alpha 4$ z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

**Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Procedura rejestracyjna</b>	centralna
<b>1. Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	1. 27.06.2006 / przedłużenie pozwolenia 27.06.2011
<b>2. Data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	2. j.w.

<b>Wnioskowane wskazania</b>	<b>Wskazanie wynikające ze złożonej propozycji programu lekowego:</b> [Redacted text]
<b>Wskazania zarejestrowane odpowiadające wskazaniom wnioskowanym</b>	TYSABRI jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów: • Dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem-beta Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej 1 nawrót choroby w ciągu ostatniego roku terapii i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach rezonansu magnetycznego (MRI) czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować, jako pacjenta z niezmiennym lub zwiększonym wskaźnikiem nawrotów lub z ciężkimi nawrotami w porównaniu z tych w poprzednim roku. lub • Dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej nawrotów powodujące niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI.
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Produkt TYSABRI 300 mg jest podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie. Stosowanie produktu TYSABRI nie jest zalecane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, gdyż brak danych dotyczących tej populacji.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Nie dotyczy

<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na natalizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML). Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzeniem odporności (obejmującym pacjentów aktualnie leczonych lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością spowodowaną poprzednio stosowaną terapią, np. mitoksantronem lub cyklofosfamidem). Leczenie skojarzone z interferonem beta lub octanem glatirameru. Potwierdzone aktywne złośliwe procesy nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry. Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

Tysabri (natalizumab) jest zarejestrowany przez FDA jako monoterapia w leczeniu pacjentów z RRMS w celu opóźnienia fizycznej niepełnosprawności i redukcji częstości rzutów choroby. Tysabri jest ogólnie zalecany pacjentom, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie lub go nie tolerowali.  
[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label ApprovalHistory #labelinfo](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label%20ApprovalHistory#labelinfo)

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	[REDAKTOWANA]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek stosowany w ramach programu lekowego.
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

<b>Nazwa programu</b>	„Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G 35.0)”
<b>Cel programu</b>	[REDAKTOWANA]

<b>Kryteria włączenia do programu</b>	[Redacted content]
<b>Przeciwwskazania</b>	[Redacted content]
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	[Redacted content]

<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	[Redacted]
<b>Monitorowanie leczenia</b>	[Redacted]
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	[Redacted]

### 3. Ocena analizy klinicznej


#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

**Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsialego (ustępująco-nawracającej, RRMS)**

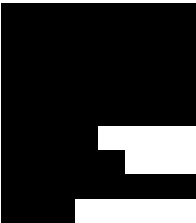
Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje						Link
		FINGO	INFb-1a	INFb-1b	GA	NAT	MTX	
Polska	Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), Bartosik-Psujek, 2012	+	+	+	+	+	+	<a href="http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=33&amp;indeks_art=360">http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=33&amp;indeks_art=360</a>
Europa	Panel ekspertów z Europy Środkowej i Wschodniej, 2012	+	+	+	+	+	+	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438392/pdf/10354_2012_Article_123.pdf">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438392/pdf/10354_2012_Article_123.pdf</a>
Australia	The Royal Australian College of General Practitioners, 2011	+	+	+	+	+	+	<a href="http://www.racgp.org.au/afp/201112/201112Tsang.pdf">http://www.racgp.org.au/afp/201112/201112Tsang.pdf</a>
Dania	Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose, 2010		+	+	+	+		<a href="http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2010/sygdomsmodificerende_behandling_af_multipel_sklerose.htm">http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2010/sygdomsmodificerende_behandling_af_multipel_sklerose.htm</a>
Francja	Prescrire, 2009		+	+				<a href="http://www.english.prescrire.org/en/B3F15666592D65F400353863FB36C78C/Download.aspx">http://www.english.prescrire.org/en/B3F15666592D65F400353863FB36C78C/Download.aspx</a>
Niemcy	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2012	+	+	+	+	+		<a href="http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-08.pdf">http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-08.pdf</a>
	Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, 2006		+	+	+	+		<a href="http://www.emsp.org/attachments/article/134/2therapy08.pdf">http://www.emsp.org/attachments/article/134/2therapy08.pdf</a>
	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012	+	+	+	+			<a href="http://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004_Fingolimod_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF">http://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004_Fingolimod_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF</a>
USA	Konsensus panelu ekspertów z USA, 2012	+	+	+	+			<a href="http://www.amcp.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=14471">www.amcp.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=14471</a>
	Agency for Healthcare Research and Quality, 2012	+	+	+	+	+	+	<a href="http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehec/products/393/880/AHRQ_Healthcare_Horizon_Scanning_Status_Update_20120828.pdf">http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehec/products/393/880/AHRQ_Healthcare_Horizon_Scanning_Status_Update_20120828.pdf</a>
	Departament of Veterans Affairs, 2012	+	+	+	+	+		<a href="http://www.pbm.va.gov/Clinical%20Guidance/Criteria%20For%20Use/Fingolimod%20(Gilenya)%20Criteria%20for%20Use%20update%20June%202012.doc">www.pbm.va.gov/Clinical%20Guidance/Criteria%20For%20Use/Fingolimod%20(Gilenya)%20Criteria%20for%20Use%20update%20June%202012.doc</a>
	American Academy of Neurology, 2002		+	+	+		+	<a href="http://www.neurology.org/content/58/2/169.full">http://www.neurology.org/content/58/2/169.full</a>
	American Academy of Family Physicians, 2004		+	+	+		+	<a href="http://www.aafp.org/afp/2004/1115/p1935.html">http://www.aafp.org/afp/2004/1115/p1935.html</a>
Wielka Brytania	Greater Manchester Medicines Management Group, 2012	+	+	+	+	+		<a href="http://www.nyrtdc.nhs.uk/GMMMG/Groups/Publications/gmnms/Fingolimod%20For%20MS%20Recommendation%209-5-12.pdf#search=%22fingolimod%22">http://www.nyrtdc.nhs.uk/GMMMG/Groups/Publications/gmnms/Fingolimod%20For%20MS%20Recommendation%209-5-12.pdf#search=%22fingolimod%22</a>
	National Institute for Health and Clinical Excellence	+	+	+				<a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13719/58914/58914.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13719/58914/58914.pdf</a>

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (ustępująco-nawracającej, RRMS) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
 [zgłoszono konflikt interesów]	Ogółem w Polsce leczonych jest ok. 8% wszystkich pacjentów chorych na SM - czyni to 3200 - pacjentów (w tym ok. 400 pacjentów w II linii leczenia), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta 1 B - ok. 54% pacjentów</li> <li>• Interferon beta 1 A - ok. 32% pacjentów</li> </ul> Kilkuset chorych leczonych jest za pomocą octanu glatirameru; za pomocą leku cytotatycznego -mitoksantronu leczonych jest kilkudziesięciu chorych.	Stosowanie interferonów beta i octanu glatirameru - jako leków immunomodulacyjnych w SM. Bardzo prawdopodobne jest, że odsunięte zostanie w czasie - a z biegiem rozwoju nowych technologii terapeutycznych w SM - zaniknie stosowanie mitoksantronu.	Jako przewlekle stosowane leki immunomodulacyjne - interferony beta i octan glatirameru. Wszystkie obecnie stosowane w leczeniu stwardnienia rozlanego preparaty immunomodulujące mają zbliżoną cenę i są tańsze od preparatów najnowszych generacji.	Brak badań farmakoklinicznych, które w sposób istotny faworyzowałyby, którykolwiek z dotychczasowych leków immunomodulujących stosowanych w Polsce (interferon beta 1 A, Interferon beta 1 B, octan glatirameru). Wyniki badań wskazują, że podstawowe znaczenie ma włączenie leczenia immunomodulującego jak najszybciej po postawieniu rozpoznania i konieczności prowadzenia leczenia do czasu, gdy jest ono skuteczne. W porównaniu z innymi lekami, wyniki badań klinicznych i rejestrów stawiają natalizumab na wysokiej pozycji: zmniejszenie rocznej częstości rzutów w populacji ogólnej chorych z SM o 68%, a w subpopulacji z aktywną ciężką postacią - o 81%. Poprawa w zakresie ryzyka progresji niesprawności o 42-54%, zmniejszenie liczby nowych zmian w OUN o 70~90%, a także znacząca poprawa jakości życia.	Rekomendowane technologie to stosowanie interferonów beta (1a i 1b), octanu glatirameru, natalizumabu i fingolimodu. Na podstawie : wytycznych amerykańskich American Academy of Neurology (AAN) oraz wytycznych brytyjskich ABN (Association of British Neurologists), wytycznych europejskich - rekomendacja Komisji Leków EC .



Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>[zgłoszono konflikt interesów]</p>	<p>W Polsce do leczenia SM-u zarejestrowane są następujące leki: interferon beta, octan glatirameru, mitoksantron. Wg. danych NFZ na koniec 2011 roku leczenie immunomodulacyjne było stosowane u 4757 chorych. Jak wynika z przeprowadzonych w Polsce wielośrodkowych badań w grupie 3581 chorych, interferonem beta - lb (Betaferon) było leczonych 43.2%, interferonem beta - la (S.C.) 14.9%, interferonem beta - la (I.M), 12.2%, octanem glatirameru 11.8%, mitoxantrone 10.1%, azathioprine 4.4%, immunoglobuliny 1.1%, cyklofosfamide 0.5% (Kułakowska A. i wsp. Wybrane aspekty epidemiologiczne stwardnienia rozсіяnego w Polsce - wielośrodkowe badanie pilotażowe. Neurologia, Neurochirurgia Polska 2010;54,5,443-452).</p> <p>Tysabri zgodnie z w/w programem lekowym</p> <p>Z przeprowadzonych obserwacji wynika, że może to dotyczyć ok. 10%. W omawianych badaniach (Kułakowska A i wsp.) odsetek chorych, u których liczba rzutów w ciągu roku wynosiła 2 lub więcej stanowił 11%.</p>	<p>Nie ma takiej technologii. Jest to pierwszy lek w Polsce, który byłby stosowany u chorych z negatywnym wynikiem leczenia lekami I-szego rzutu.</p>	<p>Tysabri jest lekiem innowacyjnym o zupełnie nowym mechanizmie działania, jego skuteczność jest 2-krotnie wyższa niż leczenie lekami I rzutu, dlatego też nie powinien być porównywany z cenami innych leków, takich jak interferon beta, lub octan glatirameru, których cena w terapii miesięcznej kształtuje się na poziomie 2 500 - 3000 zł.</p>	<p>Wśród leków stosowanych do leczenia bardzo aktywnych postaci SM-u na świecie aktualnie zarejestrowane są 2 produkty lecznicze: fingolimod i natalizumab. Natalizumab jak wynika z badań klinicznych ma wyższą skuteczność, charakteryzuje się dobrą tolerancją i niską częstością występowania działań niepożądanych. Jego profil bezpieczeństwa dzięki temu, że jest stosowany od kilku lat został dokładnie poznany. Jak wykazały kilkuletnie obserwacje kliniczne ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej encefalopatii (PML - progressive multifocal leukoencephalopathy) zostało ściśle określone. Międzynarodowy Konsensus Grupy Ekspertów opracowany w 2008 roku i zaktualizowany w 2011 (Kappos L., Bates D., Edan G et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis updated recommendation for patient selection and monitoring. Lancet Neurology. 2011;10(8):745-758) określił kryteria doboru pacjentów oraz zdefiniował podstawowe zasady bezpieczeństwa terapii natalizumabem. Podstawowe znaczenie w określeniu ryzyka wystąpienia PML-u mają 3 parametry z których podstawowe znaczenie ma obecność przeciwciał przeciw JCV, pozostałe to stosowanie leczenia immunosupresyjnego w okresie poprzedzającym leczenie natalizumabem oraz długość czasu leczenia. U pacjentów, u których nie stwierdza się przeciwciał, ryzyko wystąpienia PML-u jest bliskie 0. Przy współdziałaniu firmy Biogen został opracowany test diagnostyczny o wysokiej czułości przeznaczony do wykrywania przeciwciał w surowicy przeciwko wirusowi JC, co umożliwi określenie ryzyka wystąpienia PML-u i dzięki temu prowadzenia terapii zgodnie z zatwierdzonym przez EMA planem zarządzania ryzykiem.</p>	<p>Lek jest zarejestrowany przez FDA i EMA do leczenia chorych z aktywną postacią SM-u. W tych wskazaniach stosowany jest w krajach rozwiniętych na całym świecie. Jeżeli chodzi o polskie rekomendacje to uważamy, że lek powinien być podawany w Ośrodkach referencyjnych, w których pracują lekarze mający odpowiednie doświadczenie w diagnostyce i leczeniu chorych z SM-em, co najmniej 5-letni okres prowadzenia Programu leczenia immunomodulacyjnego, do którego zakwalifikowano ogółem, co najmniej 200 chorych. Liczba ośrodków powinna być ograniczona.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
 [zgłoszono konflikt interesów]	<p>Obecnie w Polsce we wskazaniu, „Leczenie chorych ze stwardnieniem rozсіяnym (ICD-10 G35.0)” stosowane są następujące technologie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Leczenie rzutu choroby- Metylprednizolon</li> <li>2.Leczenie immunomodulujące - Interferon beta 1a (Avonex, Rebif ), Interferon beta 1b (Betaferon, Extavia), Octan glatirameru (Copaxone).</li> <li>3.Leczenie immunosupresyjne - Mitoxantron, azathioprina, cyclofosamid</li> <li>4.Fingolimod</li> <li>5.Natalizumab</li> <li>6.Terapie niezarejestrowane i eksperymentalne.</li> </ol> <p>Preparaty immunomodulujące są dostępne w ramach programów lekowych. Mitoxantron jako lek immunosupresyjny jest stosowany w ramach leczenia szpitalnego z braku innych skutecznych opcji terapeutycznych. Natalizumab i fingolimod jako leki nie objęte refundacją są stosowane u nielicznych osób które same kupują lek.</p> <p>Nie jest możliwe określenie odsetka pacjentów leczonych poszczególnymi technologiami w odniesieniu do całej populacji chorych.</p> <p>SM jest chorobą przewlekłą o bardzo zmiennym i nieprzewidywalnym przebiegu. Prawidłowa terapia musi to uwzględniać i wymaga różnego leczenia w różnych okresach. Dlatego nie można w sposób jednoznaczny porównywać poszczególnych leków. Każdy z ww. preparatów ma inne wskazanie i jest stosowany w zależności od obrazu klinicznego i aktywności choroby.</p>	<p>Rozpatrywane wskazanie jest ujęte bardzo szeroko, ale z kryteriów kwalifikacji wyraźnie wynika, że natalizumab będzie stosowany jako terapia II rzutu lub w przypadku agresywnego przebiegu choroby. Aktualnie w Polsce nie ma leku który jest w programie terapeutycznym i ma rejestrację do leczenia chorych którzy nie odpowiadają na leczenie I rzutu lub z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego.</p>	<p>We wskazaniach zgodnych z kryteriami kwalifikacyjnymi wnioskowanego programu aktualnie w Polsce stosuje się octan glatirameru i Mitoxantron. Obie metody terapii są tańsze niż wnioskowane leczenie natalizumabem. Jednak uważam, że nie powinno się bezpośrednio porównywać kosztów leczenia natalizumabem i octanem glatirameru lub mitoxantronem. Oba leki nie mają badań i rejestracji w takim wskazaniu, ponadto w przypadku mitoxantronu dochodzi jeszcze koszt hospitalizacji związanej z podawaniem leku.</p>	<p>W aktualnym programie terapeutycznym finansowanym przez NFZ nie ma leczenia o potwierdzonej skuteczności dla wskazań zgodnych z kryteriami kwalifikacyjnymi wnioskowanego programu. Zalecenie stosowania w przypadku nieskuteczności leków I rzutu octanu glatirameru jest niezgodne z wynikami badań naukowych i charakterystyką produktu leczniczego.</p>	<p>Do leczenia bardzo aktywnych postaci stwardnienia rozсіяnego oraz w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lekami I rzutu zalecane jest stosowanie fingolimodu i natalizumabu. Oba leki mają badania kliniczne klasy I i potwierdzoną skuteczność, wyraźnie większą niż skuteczność leków I rzutu. W obu przypadkach zwraca się też uwagę na konieczność bardzo restrykcyjnego monitorowania terapii pod kątem ewentualnych objawów niepożądanych.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>[zgłoszono konflikt interesów]</p>	<p>Jedyną opcją alternatywną dla Tysabri jest Mitoksantron. Jest to lek cytotetyczny o odpowiednim do tej klasy leków profilu objawów ubocznych. Ale zarejestrowana do leczenia SM postać mitoksantronu, Novantron, nie jest dostępna w Polsce. Inne preparaty mitoksantronu są też bardzo trudno dostępne i nie są objęte refundacją bo nie mają rejestracji do leczenia SM i stąd mogą być stosowane jedynie jako terapia niestandardowa. Istotnym ograniczeniem stosowania mitoksantronu jest dawka życiowa tego leku, której nie można przekroczyć ze względów bezpieczeństwa. Powoduje to, iż terapia mitoksantronem może być stosowana raz w życiu pacjenta. Stwardnienie rozsiane jest w dużym stopniu chorobą młodych ludzi, w tym kobiet w wieku rozrodczym. W tej grupie wiekowej leczenie mitoksantronem może powodować jeszcze większe problemy związane z zaburzeniem płodności. W mojej ocenie mitoksantron jest stosowany jako terapia niestandardowa u ok. 5% pacjentów z SM ze wskazaniami z tego wniosku..</p> <p>W bardzo rzadkich przypadkach stosowany jest też cyklofosfamid, ale lek ten nie ma rejestracji do leczenia SM i ma jeszcze gorszy profil bezpieczeństwa niż mitoksantron. W ramach jeszcze rzadziej stosowanej tzw. terapii ratunkowej stosuje się plazmaferezę, immunoglobuliny dożylnie lub inne leki immunosupresyjne. Wszystkie te leki nie mają rejestracji we wskazaniu stwardnienie rozsiane.</p> <p>W sumie ok. 90-95% przypadków nie ma aktywnego leczenia.</p>	<p>Zastąpiony zostanie brak aktywnego leczenia i ew. terapia mitoksantronem</p>	<p>W tym wskazaniu zdecydowana większość pacjentów w Polsce nie ma aktywnego leczenia. Stąd trudno wskazać najtańszą stosowaną terapię.</p>	<p>W tym wskazaniu zdecydowana większość pacjentów w Polsce nie ma aktywnego leczenia. Stąd trudno wskazać najskuteczniejszą stosowaną terapię.</p>	<p>W Polsce stosuje się rekomendacje stosowane w innych krajach europejskich np. rekomendacje NICE. We wskazaniu, którego dotyczy ten program tzn. [REDAKTOWANE] zaleca się stosowanie Tysabri lub Gilenyi.. Ze względu na brak refundacji obu tych leków rekomendacje te w Polsce nie są realizowane.</p>

**Tabela 10. Przegląd leków immunomodulujących refundowanych w Polsce w leczeniu SM zgodnie z Projektem Obwieszczenia MZ dnia 19.12.2012 r.**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego									
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	2824,2	2993,65	2993,65	Zgodnie z Programem Lekowym „Leczenie Stwardnienia Rozsianego (ICD-10 G 35)” (zał. B29.)	bezpłatne
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwan, 44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5ml	5909990728497	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4 167,72	4417,78	4417,78		
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwan, 44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990874934	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4 086,72	4331,92	4331,92		
	Rebif 8,8 mcg/0,1 ml; 22 mcg/0,25 ml, roztwór do wstrzykiwan podskórnych, 24 mln j.m./ml	2 wkł. a 1,5ml	5909990728503	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg	3 528,36	3740,06	3740,06		
	Rebif 8,8 mcg/0,2 ml; 22 mcg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwan podskórnych, 8,8 mcg/(2,4 mln j.m.)/0,2 ml, 22 mcg/(6 mln j.m.)/0,5 ml mcg (j.m.)/ml	6 amp.strz. 0,2 ml+6 amp.strz.0,5 ml	5909990568819	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg	3 818,88	4048,01	4048,01		
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 250 mcg/ml	15 zest.	5909990619375	1024.5, Interferonum beta 1b	3 057,48	3240,93	3240,93	Zgodnie z Programem Lekowym „Leczenie Stwardnienia Rozsianego (ICD-10 G 35)” (zał. B29.)	bezpłatne
	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 250 mcg/ml	15 fiol. (+15 a.-strz. rozp. a 1,2 ml)	5909990650996	1024.5, Interferonum beta 1b	2 862,00	3033,72	3033,72		
Glatirameri acetas	Copaxone, roztwór do wstrzykiwan, 20 mg/ml	28 amp.-strz. a 1 ml	5909990017065	1061.0, Glatirameri acetas	2 700,00	2862,00	2862,00	Zgodnie z Programem Lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G 35)” (zał. B46.)	bezpłatne
Fingolimod	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps. twardych	5909990856480	1105.0, Fingolimod	7344,00	7784,64	7784,64		

Źródło: Projekt Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=031295>

Zmianą dotyczącą leków immunomodulujących stosowanych w SM względem obwieszczenia obowiązującego na czas składania wniosku refundacyjnego (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 roku - <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=D01CAFC9075CD7162B9B121B2D2F1D21?year=2012&act=49>), jest umieszczenie w wykazie preparatu Gilenya (fingolimod) finansowanego w ramach nowego programu lekowego, oraz rozszerzenie wskazania dla octanu glatirameru o leczenie SM w I linii.

Dodatkowo zgodnie z art. 75 Ustawy o refundacji z 12 maja 2011 roku wysokość urzędowej marży hurtowej spadła o 1% w porównaniu z rokiem 2012 – w roku 2013 wynosi 6%.

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla natalizumabu w populacji ze stwardnieniem rozsianym w analizie wnioskodawcy wskazano 4 inne leki z grupy leków immunomodulujących i immunosupresyjnych oraz placebo. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia **Tabela 11**.

**Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru**

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Placebo (odpowiadające BSC)	Z powodu niskiego rozpowszechnienia terapii immunosupresyjnych stosowanych w III linii leczenia w przypadku nieskuteczność interferonów w I linii i octanu glatirameru w II linii leczenia, aktualnie większość chorych w III linii terapii nie stosuje DMTs, a postępowanie ograniczone jest do leczenia objawowego i leczenia rzutów choroby sterydami. Natalizumab byłby więc alternatywą dla najlepszej dostępnej terapii objawowej (BSC)	
Interferony beta 1a i 1b	Interferony stanowią refundowaną opcję terapii I linii leczenia. Natalizumab byłby alternatywą dla części populacji RES (pacjenci z szybko postępującym RRMS)	W wynikach dotyczących porównania pośredniego nie rozróżniano interferonów beta na INFβ-1a i INFβ-1b
Octan glatirameru	Octan glatirameru stanowi refundowaną opcję terapii II linii leczenia. Natalizumab byłby alternatywą dla pacjentów populacji SOT (po niepowodzeniu terapii interferonami).	Obecnie octan glatirameru jest stosowany również w I linii leczenia (Obw. MZ 26.10.2012 oraz Obw. MZ 29.10.2012)
Fingolimod	Przy założeniu, że fingolimod będzie refundowany może stanowić komparator w I (dla populacji RES) i II linii leczenia (dla populacji SOT), gdyż jego wskazania rejestracyjne pokrywają się z zapisanymi w ChPL dla natalizumabu.	Zgodnie z Projektem Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r., fingolimod będzie finansowany tylko w II linii leczenia w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego o niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G 35)”

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

**Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną natalizumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Del Santo 2012</b>, uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p>	<p><b>Cel:</b> porównanie dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu RRMS</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa, ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do lipca 2011</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z RRMS</p> <p><b>Interwencja/Komparatory:</b> natalizumab, interferon beta, octan glatirameru, fingolimod, placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> Pacjenci wolni od rzutów po 12 mies.</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p> <p><b>Inne:</b> brak</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 10 RCT</p> <p><b>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b>  <i>Porównanie bezpośrednie</i>                      Populacja ogólna: Odsetek pacjentów wolnych od rzutów po 12 mies. był istotnie statystycznie wyższy w grupach aktywnego leczenia, tj. w grupie NAT, IFNB, GA i FNG, niż w grupie PLC. Wykazano także znamienne statystycznie przewagę FNG nad IFNB, natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy IFNB a GA.  <i>Porównanie pośrednie</i> Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy NAT a pozostałymi komparatorami, tj. IFNB, GA i FNG.</p>
<p><b>Soersen 2012</b>, uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak (autorzy deklarują konflikt interesów)</p>	<p><b>Cel:</b> stratyfikacja ryzyka wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> od 2006r</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci leczeni natalizumabem</p> <p><b>Interwencja:</b> natalizumab</p> <p><b>Komparatory:</b> brak</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> PML</p> <p><b>Metodyka:</b> badania kliniczne i dane postmarketingowe</p> <p><b>Inne:</b> publikacje w j. angielskim</p>	<p><b>Włączone badania:</b> bd</p> <p><b>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b>  <b>Analiza bezpieczeństwa</b>                      Na podstawie odnalezionych danych (obejmujących 159 potwierdzonych przypadków PML) stwierdzono, że do czynników ryzyka rozwoju PML należą: dłuższy czas trwania terapii NAT, wcześniejsza terapia immunosupresyjna oraz obecność przeciwciał przeciwko JCV. Oszacowano, że ryzyko rozwoju PML: w czasie 0-24 mies. terapii wynosi <math>\leq 0,1/1000</math> pacjentów, natomiast po uwzględnieniu jednoczesnej obecności przeciwciał przeciwko JCV i wcześniejszej terapii immunosupresyjnej wzrasta, osiągając wartość 0,53/1000 i 1,5/1000 pacjentów; w czasie &gt;24 mies. terapii wynosi <math>\leq 0,1/1000</math> pacjentów, natomiast po uwzględnieniu jednoczesnej obecności przeciwciał przeciwko JCV i wcześniejszej terapii immunosupresyjnej wzrasta, osiągając wartość 3,9/1000 i 10,6/1000 pacjentów.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Asaria 2011</b>, uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> NIHR HTA Programme</p>	<p><b>Cel:</b> leczenie RRMS fingolimodem</p> <p><b>Synteza wyników:</b></p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 2010 r.</p>	<p><b>Populacja: pacjenci</b> z RRMS</p> <p><b>Interwencja:</b> fingolimod</p> <p><b>Komparatory:</b> interferon beta, octan glatirameru, <b>natalizumab</b>, zoptymalizowana terapia standardowa z wyjątkiem LMPCh</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> Roczna częstość rzutów, przebieg choroby, jakość życia, zmiany w obrazie MRI, AE</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT, nRCT, badania typu <i>extension</i>, IV faza</p> <p><b>Inne:</b></p>	<p><b>Włączone badania:</b> 18 RCT, badania typu <i>extension</i>, IV faza</p> <p><b>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p><b>Analiza skuteczności:</b></p> <p><i>Porównanie bezpośrednie</i> Populacja ogólna: FNG vs PLC Wykazano istotną statystycznie przewagę FNG nad PLC w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rocznej częstości rzutów (<math>p &lt; 0,001</math>),</li> <li>• braku utrwalonej progresji w ciągu 24 mies. (HR = 0,70 [0,52; 0,96]),</li> <li>• braku zmian w obrazie MRI.</li> </ul> <p>Wykazano istotną statystycznie przewagę FNG nad IFNB w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rocznej częstości rzutów (<math>p &lt; 0,001</math>),</li> <li>• braku zmian w obrazie MRI.</li> </ul> <p>Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do jakości życia ocenianej za pomocą skali PRIMUS-QoL lub UFIS.</p> <p><i>Porównanie pośrednie</i> W odnalezionym opracowaniu wtórnym wykonano porównanie pośrednie metodą MTC w odniesieniu do rocznej częstości rzutów, progresji oraz przerwania leczenia z powodu wystąpienia AE, przy czym autorzy przeglądu nie ujawnili uzyskanych wyników.</p> <p><b>Analiza bezpieczeństwa:</b> FNG w porównaniu z IFNB istotnie statystycznie zwiększał ryzyko wystąpienia: infekcji górnych dróg oddechowych, duszności, hipercholesterolemii, zawrotów głowy, biegunki, wzrostu aktywności ALT lub GGT oraz enzymów wątrobowych, natomiast w porównaniu z PLC zwiększał ryzyko wystąpienia migreny, objawów grypopodobnych, wzrostu aktywności ALT lub GGT oraz enzymów wątrobowych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy FNG a PLC oraz pomiędzy FNG a IFNB w odniesieniu do większości raportowanych w badaniach (TRANSFORMS i FREEDOMS) AEs.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Pucci 2011</b>, uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u>                      Cochrane Vaccines Field - SSEpi / SeREMI - ASL Alessandria (Local Health Unit), Italy. Associazione Marchigiana Sclerosi Multipla e altre malattie neurologiche, Italy.</p>	<p><b>Cel:</b> Leczenie RRMS natalizumabem</p> <p><b>Synteza wyników:</b></p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 2010</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z RRMS</p> <p><b>Interwencja/Komparatory:</b> natalizumab, placebo, interferon beta, octan glatirameru</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> pacjenci <math>\geq 1</math> rzutem SM w ciągu 2 lat, liczba pacjentów z progresją, jakość życia, czas do progresji, przebieg choroby wg EDSS, liczba pacjentów <math>\geq 1</math> powiększającą się zmianą po wzmocnieniu Gd, zmiana objętości ognisk widocznych w obrazie MRI, AE</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p> <p><b>Inne:</b></p>	<p><b>Włączone badania:</b> 4 RCT</p> <p><b>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p><b>Analiza skuteczności:</b></p> <p><i>Porównanie bezpośrednie</i></p> <p>Populacja ogólna:                      Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść NAT w porównaniu z PLC w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczby pacjentów <math>\geq 1</math> rzutem po 2 latach (RR = 0,51 [0,44; 0,61]),</li> <li>• liczby pacjentów z progresją w ciągu 2 lat (RR = 0,67 [0,55; 0,81]),</li> <li>• średniej zmiany wyników po 2 latach leczenia względem wartości wyjściowych w kwestionariuszu SF-36 w domenie PCS (MD = 2,01 [0,48; 3,54]) oraz MCS (MD = 2,53 [0,00; 5,06]),</li> <li>• zmiany jakości życia za pomocą skali VAS (MD = 6,40 [1,76; 11,04]),</li> <li>• odsetka pacjentów <math>\geq 1</math> zmianą w obrazie MRI widoczną po wzmocnieniu Gd (RR = 0,11 [0,07; 0,17])</li> <li>• zmiany objętości ognisk widocznych w obrazie MRI T2-zależnych w ciągu 2 lat (MD = -3796,20 [-5849,43; -1742,97]).</li> </ul> <p>Populacja SOT:                      Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść NAT + IFN w porównaniu z IFN w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczby pacjentów <math>\geq 1</math> rzutem po 2 latach (RR = 0,62 [0,55; 0,70]),</li> <li>• liczby pacjentów z progresją w ciągu 2 lat (RR = 0,80 [0,69; 0,93]),</li> <li>• średniej zmiany wyników po 2 latach leczenia względem wartości wyjściowych w kwestionariuszu SF-36 w domenie PCS (MD = 1,96 [0,79; 3,13]) oraz MCS (MD = 1,14 [0,00; 2,28]),</li> <li>• odsetka pacjentów <math>\geq 1</math> zmianą w obrazie MRI widoczną po wzmocnieniu Gd (RR = 0,14 [0,09; 0,22]).</li> </ul> <p><b>Analiza bezpieczeństwa:</b></p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NAT a PLC (populacja ogólna), jak również pomiędzy NAT + IFN vs IFN + PLC (populacja SOT) w odniesieniu do AE ogółem, ciężkich AE oraz poważnych AE w 2-letnim horyzoncie czasowym.</p>



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Goodin 2008</b>, uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak (autorzy deklarują konflikt interesów)</p>	<p><b>Cel:</b> ocena klinicznych i radiologicznych skutków terapii natalizumabem</p> <p><b>Synteza wyników:</b>  <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do października 2006</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z RRMS</p> <p><b>Interwencja:</b> natalizumab</p> <p><b>Komparatory:</b> interferon beta 1a i 1b, mitoksantron, octan glatirameru</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> Roczna częstość rzutow, pacjenci wolni od rzutow, pacjenci wolni od progresji, roczna liczba zmian T1-zależnych po wzmacnieniu Gd, brak aktywnych zmian T1 lub T2-zależnych</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p> <p><b>Inne:</b></p>	<p><b>Włączone badania:</b> 6 RCT</p> <p><b>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p><b>Analiza skuteczności</b>  <i>Porównanie bezpośrednie</i>                      Populacja ogólna</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. We wszystkich badaniach NAT w porównaniu z PLC lub jako terapia dodana do LMPCh znamienne statystycznie redukował aktywność choroby w obrazach MRI (redukcja ognisk demielinizacyjnych T2- zależnych i/lub obrazowanych za pomocą Gd). W 3 RCT stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść NAT w porównaniu z PLC lub PLC + LMPCh w odniesieniu do klinicznej aktywności choroby (częstości rzutow SM).</li> <li>2. W 2 RCT oceniających stopień nasilenia choroby (potwierdzona progresja choroby, zmiana objętości ognisk T2-zależnych) stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść NAT w porównaniu z PLC lub PLC + LMPCh</li> <li>3. Terapia NAT w porównaniu z PLC przynosiła istotne statystycznie korzyści (<math>p &lt; 0,001</math>) w odniesieniu do pomiarów klinicznych i aktywności choroby w obrazie MRI: 68-procentowa redukcja częstości rzutow SM, 42-procentowa redukcja progresji choroby, 83-procentowa redukcja nowych zmian T2-zależnych, 18-procentowa redukcja objętości ognisk demielinizacyjnych). Różnice w efektach zdrowotnych uzyskane dla NAT są większe niż dla pozostałych LMPCh.</li> <li>4. W 1 RCT (II faza) dotyczącym populacji z RRSM i SPSM wykazano korzyści z leczenia NAT w oparciu o pomiar aktywności choroby (kliniczny i obrazy MRI). Autorzy badania nie przeprowadzili analizy w warstwach z uwzględnieniem postaci choroby (RRSM vs SPSM).</li> <li>5. Dane dotyczące terapii skojarzonej NAT + LMPCh w populacji RRSM zostały uznane przez autorów opracowania za niewystarczające do wyciągnięcia wniosków na temat korzyści terapeutycznych.</li> </ol> <p><b>Analiza bezpieczeństwa:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. We wszystkich badaniach (6 RCT) w trakcie 2-letniego okresu interwencji obok korzyści terapeutycznych raportowano wystąpienie AE:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2–9% pacjentów (AFFIRM, SENTINEL) doświadczyło reakcji alergicznej lub nadwrażliwości na NAT (1% rzadka reakcja anafilaktyczna) – działania te oceniono przez badaczy jako poważne.</li> <li>• W grupie NAT + IFNB 1a (SENTINEL) stwierdzono 2 przypadki PML, w tym jeden zakończony zgonem. FDA informuje o kilkunastu specyficznych infekcjach występujących u pacjentów leczonych NAT (2 przypadki wirusowego zapalenia opon mózgowych i zapalenia mózgu, w tym jeden ze skutkiem śmiertelnym, 2 przypadki ostrego wirusa cytomegalii, aspergillozy płucnej i innych).</li> </ul> </li> </ol>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Freedman 2008,</b> uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> EMD Serono</p>	<p><b>Cel:</b> porównanie opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia RRMS</p> <p><b>Synteza wyników:</b> <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> bd.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z RRMS</p> <p><b>Interwencja:</b> natalizumab, interferon beta 1a i 1b, octan glatirameru</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> Pacjenci wolni od rzutów po roku i 2 latach terapii, roczna częstość rzutów w 2. roku, pacjenci wolni od progresji w 2. roku, pacjenci wolni od zmian powiększających się po wzmocnieniu Gd w ciągu roku lub 9 mies.</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p> <p><b>Inne:</b></p>	<p><b>Włączone badania:</b> 6 RCT</p> <p><b>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p><b>Analiza skuteczności</b> Porównanie bezpośrednie Populacja ogólna: NAT vs PLC: NAT w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zwiększał odsetek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentów wolnych od zmian oznaczonych Gd (RR = 1,41 [1,31; 1,53]),</li> <li>• pacjentów wolnych od progresji SM (RR = 1,17 [1,08; 1,26]),</li> <li>• pacjentów wolnych od rzutów SM w 1. i 2. roku (odpowiednio RR = 1,43 [1,28; 1,61] i RR = 1,56 [1,37; 1,78]),</li> </ul> <p>oraz zmniejszał roczną częstość rzutów (MD = 0,45 [0,18; 0,72]).</p> <p>GA vs PLC Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy GA a PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od zmian oznaczonych Gd, wolnych od progresji SM oraz wolnych od rzutów SM w 1. i 2. roku. IFNB 1b vs PLC IFNB 1b w porównaniu z PLC zmniejszał roczny wskaźnik częstości rzutów (MD = 0,41 [0,21; 0,61]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy IFNB 1b a PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od progresji SM oraz wolnych od rzutów w 2. roku leczenia. IFNB 1a vs PLC IFNB 1a w porównaniu z PLC istotnie statystycznie: • zwiększał odsetek pacjentów wolnych od zmian oznaczonych Gd (Avonex: RR = 1,22 [1,01; 1,47]; Rebif: RR = 3,88 [1,82; 8,27]), • zwiększał odsetek pacjentów wolnych od progresji SM (Avonex: RR = 1,20 [1,03; 1,39]; Rebif: RR = 1,17 [1,02; 1,35]), • zwiększał odsetek pacjentów wolnych od rzutów po roku (Rebif: RR = 2,06 [1,50; 2,82]) i po 2 latach (Rebif: RR = 2,14 [1,43; 3,20]), • zmniejszał roczny wskaźnik częstości rzutów (Avonex: MD = 0,15 [0,01; 0,29]; Rebif: MD = 0,42 [0,21; 0,62]).</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>PENTAG</b>, uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> NHS R&amp;D HTA programme</p>	<p><b>Cel:</b> porównanie natalizumabu do BSC, IFNB i GA</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 2006</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z RRMS</p> <p><b>Interwencja/Komparatory:</b> natalizumab, octan glatirameru, interferon beta, placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> Roczna częstość rzutów, skumulowane prawdopodobieństwo progresji w ciągu 2 lat, aktywne zmiany mózgu w obrazie MRI, AE</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p> <p><b>Inne:</b></p>	<p><b>Włączone badania:</b> 4 RCT</p> <p><b>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p><b>Analiza skuteczności:</b>  <i>Porównanie bezpośrednie</i>                      Populacja ogólna: W badaniu AFFIRM w 2-letnim okresie interwencji NAT w porównaniu z PLC istotnie statystycznie redukowało ryzyko: utrwalonej przez 12 tyg. (HR = 0,58 [0,43; 77]) i 24 tyg. (HR = 0,46 [0,33; 0,64]) progresji choroby, rocznej częstości rzutów SM po 2 latach (p &lt; 0,001), a ponadto zwiększało odsetek pacjentów bez nowych lub powiększających się zmian wzmocnionych Gd (p &lt; 0,001).                      Populacja SOT:                      W badaniu SENTINEL zaobserwowano przewagę NAT + IFNB nad IFNB + PLC w odniesieniu do prawdopodobieństwa utrwalonej przez 12 tyg. progresji (HR = 0,76 [0,61; 0,96]) i rocznej częstości rzutów SM po 2 latach (HR = 0,50 [0,43; 0,59]).                      Populacja RES:                      W populacji RES również wykazano przewagę NAT nad PLC w odniesieniu do prawdopodobieństwa progresji utrwalonej przez 12 tyg. (p = 0,029) i 24 tyg. (p = 0,008).  <i>Porównanie pośrednie:</i> W 2-letnim horyzoncie czasowym NAT w porównaniu z IFNB istotnie statystycznie zmniejszało prawdopodobieństwo rzutu SM zarówno w populacji ogólnej (RR = 0,63 [0,53; 0,77]), jak również w podgrupie RES (RR = 0,49 [0,36; 0,66]). Analogiczne rezultaty uzyskano dla porównania NAT vs GA: RR = 0,57 [0,45; 0,71] oraz RR = 0,43 [0,31; 0,60], odpowiednio dla populacji ogólnej i RES. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NAT a komparatorami (IFNB, GA) odnośnie progresji SM utrwalonej przez 12 tyg. W przypadku progresji SM utrwalonej przez 24 tyg. Obserwowano przewagę NAT nad GA (p &lt; 0,05), natomiast nie wykazano różnic względem IFNB.</p> <p><b>Analiza bezpieczeństwa:</b>                      Uwzględniono dane dla 1617 pacjentów (mediana leczenia: 20 mies.). Najczęściej raportowanymi AE były: infekcje, nadwrażliwość i depresja. W grupie NAT (AFFIRM) istotnie statystycznie częściej występowały zmęczenie (p = 0,048) i reakcje alergiczne (p = 0,012). Odnotowano 2 zgony niezwiązane z leczeniem NAT. Raportowano także 2 przypadki PML u pacjentów przyjmujących NAT + IFNB (SENTINEL). Wyniki porównania pośredniego wykazały istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka w grupie NAT w porównaniu z grupą IFNB w odniesieniu do objawów grypopodobnych (RR = 0,47 [0,26; 0,82]; p = 0,01) oraz bólu mięśniowo-stawowego (RR = 0,68 [0,47; 0,98]; p = 0,04). W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy NAT a GA w odniesieniu do AE.</p>

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Poniższe cytaty pochodzą z *Analizy klinicznej Wnioskodawcy (AKL)*

„Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu (produkt leczniczy TysabriR) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) oraz porównanie jego efektywności klinicznej z innymi, dostępnymi w Polsce, lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh).

Oceny efektywności klinicznej dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration, Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymogów dotyczących raportów HTA. W celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne). Kryteria włączenia do analizy spełniały badania przeprowadzone na populacji RRSM, porównujące wybrane opcje terapeutyczne pomiędzy sobą lub z placebo. Porównanie natalizumabu (NAT) z pozostałymi lekami przeprowadzono metodą MTC (*Mixed Treatment Comparison*) w 2-letnim horyzoncie czasowym”

#### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Poniższe cytaty pochodzą z *Analizy klinicznej Wnioskodawcy (AKL)*

„Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie porównania pośredniego,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

(...) W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów, populacji oraz metodyki. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka. (...)W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych [1]. Korzystano z: elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania, referencji odnalezionych doniesień naukowych, doniesień z konferencji naukowych, rejestrów badań klinicznych. W pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania wtórne na podstawie przeszukania następujących źródeł informacji medycznej: MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, Trip Database, National Guideline Clearinghouse, U.S National Library of Medicine, New Zealand Guidelines Group, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką SM (EMSP, ECTRIMS, EFNS, NMSS, AAN).

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych: MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, Biomed Central (przez PubMed), The Cochrane Library (CENTRAL), rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, ISRCTN), strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, w tym CRD, strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką SM (EMSP, ECTRIMS, EFNS, NMSS, AAN), strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA), strony producentów leków (Biogen Idec Inc., Merck Serono Europe Ltd., Bayer Pharma AG, Teva Pharmaceuticals Ltd., Novartis Europharm Ltd.). Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 11 lipca 2012 roku.”

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Ogólna (pacjenci z RRMS bez względu na stopień zaawansowania i linię leczenia z uwzględnieniem populacji docelowej: dorośli pacjenci z RRMS o wysokiej aktywności, w tym podgrupa RES (wcześniej nieleczone) oraz SOT (pacjenci po niepowodzeniu terapii LMPCh*	Pacjenci z innymi niż rzutowo-remisyjna postaciami stwardnienia rozsianego	Niepowodzenie wcześniejszej terapii dla pacjentów z populacji SOT jest inaczej definiowane w badaniu (wystąpienie co najmniej jednego rzutu po 12 miesiącach leczenia interferonem) w porównaniu z zapisem w programie lekowym dotyczącym kryteriów włączenia do PL [REDACTED]
Interwencja	Natalizumab (NAT) w dawce 300 mg iv raz na 4 tyg. oraz natalizumab w skojarzeniu z interferonem		Stosowanie natalizumabu w skojarzeniu z interferonem nie jest zgodne z zapisem ChPL, W AKL do analizy głównej włączono badanie rejestracyjne dla NAT+INFbeta, gdyż brak jest dowodów na skuteczność NAT w monoterapii dla populacji SOT
Komparatory	Placebo (odpowiadające BSC); interferony beta IFNB-1a: 30 µg i.m. 1 x tyg. lub 44 µg s.c. 3 x tyg.; IFNB-1b: 250 µg s.c. co 2 dzień; octan glatirameru (GA): 20 mg s.c. 2x dz.; fingolimod (FNG): 0,5 mg p.p.1 x dz.	Badania porównujące różne rodzaje IFNB między sobą	W AKL porównano leki względem placebo oraz między sobą bez względu na stopień zaawansowania choroby
Punkty końcowe	<b>Aktywność</b> kliniczna i/lub radiologiczna <b>SM</b> ; <b>Rzuty SM</b> oceniane w odniesieniu do: rocznej częstości rzutów SM, odsetka pacjentów wolnych od rzutów SM, odsetka pacjentów z rzutami SM, w tym poważnymi, ciężkimi bądź wymagającymi podania sterydów; <b>Przebieg choroby</b> wg EDSS oceniany w odniesieniu do: progresji SM, w tym również utrwalonej, poprawy przebiegu SM, w tym również utrwalonej, średniej zmiany wyniku EDSS; <b>Zmiany w obrazie MRI</b> , oceniane w odniesieniu do zmian demielinizacyjnych: widocznych po wzmocnieniu gadolinem, widocznych w obrazach T2-zależnych, widocznych w obrazach T1-zależnych; <b>Jakość życia</b> oceniana za pomocą dowolnej skali/kwestionariusza; <b>Utrata z badania</b> (ogółem, z powodu AEs); <b>Bezpieczeństwo</b> (AEs w tym poważne i prowadzące do przerwania terapii, SAEs, szczegółowe bezpieczeństwo).		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia; badania w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych pod warunkiem, że w badaniu przedstawiono dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową. Do analizy kwalifikowano również analizy <i>post hoc</i> z badań randomizowanych, w których oceniano wymienione w kryteriach włączenia punkty końcowe.	Badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub raportów z badań klinicznych; opracowania wtórne danych pierwotnych z badań RCT	
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim; badania przeprowadzone u ludzi.		

LMPCh Leki / leczenie modyfikujące przebieg choroby; MTC (*Mixed Treatment Comparison*)

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono **16** pierwotnych badań z randomizacją. **Dwa** badania bezpośrednio porównywały natalizumab z placebo: **jedno** porównywało natalizumab w monoterapii z placebo (AFFIRM) i **jedno** porównywało natalizumab w skojarzeniu z interferonem beta 1a z placebo w skojarzeniu na interferonem beta 1a (SENTINEL) (**Tabela 14**). Pozostałe **14** badań RCT włączonych do analizy głównej wykorzystano dla porównania pośredniego natalizumabu z fingolimodem, interferonami beta (bez rozróżnienia na interferon beta 1a i 1b) i octanem glatirameru (brak badań bezpośrednio porównujących natalizumab z aktywnymi komparatorami):

- **2** badania RCT dla FNG: FNG vs PLC (FREEDOMS), FNG vs INF $\beta$  (TRANSFORMS),
- **6** badań RCT INF $\beta$  vs PLC (Knobler 1993, IMPROVE, INFB MS, MSCRG, PRISMS, Wroe 2005),
- **3** badania RCT INF $\beta$  vs GA (BEYOND, REGARD, Calabrese 2012),
- **3** badania RCT GA vs PLC (Bornstein 1987, Comi 2001, Johnson 1995).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań randomizowanych a jako źródło dowodów skuteczności praktycznej wskazano dane pochodzące z międzynarodowych programów i rejestrów oraz innych doniesień.

**Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczących bezpośredniego porównania natalizumabu z placebo**

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>AFFIRM</b> (Polman 2006, Miller 2007, Phillips 2011, Giovannoni 2009, Balcer 2011 – abstrakt konferency, Kappos 2010 – abstrakt konferency, Havdrova 2009, Weinstock-Guttman 2012, Hutchinson 2009, Rudick 2007, Kieseier 2009 – abstrakt konferency, Munschauer 2009 – abstrakt konferency, Raport FDA 2004, Raport FDA 2004a, Raport EMEA 2006)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Biogen Idec i Elan Pharmaceuticals</p>	<p><b>Badanie:</b> randomizowane III fazy  <b>Opis metody randomizacji:</b> randomizacja komputerowa metodą blokową z interaktywnym systemem głosowym; stratyfikacja: ośrodek badawczy  <b>Zaślepienie:</b> Potrójne  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak  <b>Skala Jadad:</b> 5/5  <b>Wyniki dla populacji ITT:</b> w zakresie skuteczności, w zakresie bezpieczeństwa: mITT (pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku)  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA  <b>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> bd  <b>Okres obserwacji:</b> 2 lata  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i></p>	<p>•NAT: 300 mg i.v.1 raz na 4 tyg.,                  •PLC (schemat imitujący ocenianą interwencję)</p> <p>Kointerwencje:                  Metyloprednizolon w przypadku rzutu (1000 mg/dz. przez 3 do 5 dni)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>18–50 lat</li> <li>Zdiagnozowane RRSM wg kryteriów McDonalda</li> <li>Wynik w skali EDSS 0–5</li> <li>Zmiany w badaniu MRI odpowiadające obrazowi SM</li> <li><math>\geq 1</math> rzut choroby w ciągu 12 mies. Przed włączeniem do badania</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Postacie SM: PPSM, SPSM, PRSM</li> <li>Rzut w okresie 50 dni przed włączeniem do badania</li> <li>Terapia cyklofosfamidem lub MTX w ciągu roku przed badaniem</li> <li>Terapia IFNB, GA, cyklosporyną, azatiopryną, MTX lub dożylnymi immunoglobulinami w okresie 6 miesięcy przed badaniem</li> <li>Terapia IFNB, GA lub ich kombinacją przez okres dłuższy niż 6 miesięcy</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u> NAT: 627, PLC: 315  <b>wszyscy pacjenci wcześniej nieleczeni badanie dotyczyło I linia leczenia</b></p>	<p>Po roku  <u>Pierwszorzędowe:</u>                  1. Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów choroby  <u>Drugorzędowe:</u>                  1. Zmiany w obrazach MRI                  2. Odsetek pacjentów bez rzutów choroby</p> <p>Po 2 latach  <u>Pierwszorzędowe:</u>                  1. Skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tyg. progresji niepełnosprawności (wzrost wyniku EDSS o <math>\geq 1</math> pkt z wartości wyjściowej <math>\geq 1</math> pkt lub o <math>\geq 1,5</math> pkt. z wartości wyjściowej 0 pkt)  <u>Drugorzędowe:</u>                  1. Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów                  2. Zmiany w obrazach MRI                  3. Progresja niepełnosprawności mierzona za pomocą MSFC</p> <p>Pozostałe oceniane PK: jakość życia, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I- i II-rzędowym punkcie końcowym, , aktywność choroby, poprawa przebiegu choroby wg EDSS, utrata z badania, roczna częstość hospitalizacji  <u>Bezpieczeństwo:</u> działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zgony</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>SENTINEL</b>                      (Hutchinson 2009, Rudick 2007, Kieseier 2009, Raport FDA 2004, Rapotr FDA 2004a, Raport EMEA 2006, Rudick 2006, Radue 2010)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u>                      Biogen Idec i Elan Pharmaceuticals</p>	<p><b>Badanie:</b> randomizowane, III fazy  <b>Opis metody randomizacji:</b> randomizacja metodą permutowanych bloków generowanych komputerowo z interaktywnym systemem głosowym; stratyfikacja: ośrodek badawczy  <b>Zaślepienie:</b> Potrójne:  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak  <b>Skala Jadad:</b> 5/5  <b>Wyniki dla populacji ITT:</b> w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA  <b>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> bd  <b>Okres obserwacji:</b> 2 lata  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> superiority</p>	<p>•NAT: 300 mg i.v.1 raz na 4 tyg.,                      •IFNB-1a (Avonex) 30 µg i.m. raz w tyg.;                      • PLC (schemat imitujący ocenianą interwencję)</p> <p>Kointerwencje:                      Metyloprednizolon w przypadku rzutu (1000 mg/dz. przez 3 do 5 dni)</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b>                      1. Wiek: 18–55 lat                      2. Zdiagnozowane RRSM wg kryteriów McDonalda                      3. Wynik w skali EDSS 0–5                      4. Zmiany w obrazie MRI odpowiadające zmianom SM  <b>5. Terapia IFNB 1a ≥12 mies. Przed włączeniem do badania</b>  <b>6. ≥ 1 rzut SM w okresie 12 mies. (leczenia interferonem beta) poprzedzających badanie</b>  <b>Kryteria wykluczenia:</b>                      1. Inne typy SM: PPSM, SPSM lub PRSM                      2. Rzut w okresie 50 dni przed randomizacją                      3. Leczenie inną niż IFNB 1a terapią modyfikującą przebieg choroby w okresie 12 miesięcy przed randomizacją  <u>Liczebność grup:</u> NAT+INFbeta-1a: 589, INFbeta-1a+PLC: 582  <b>wszyscy pacjenci brali wcześniej INFbeta</b>  <b>Badanie dotyczyło II linii leczenia</b></p>	<p>Po roku:  <u>Pierwszorzędowy:</u>                      1. Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów choroby  <u>Drugorzędowy:</u>                      1. Zmiany w obrazie MRI                      2. Odsetek pacjentów bez rzutów choroby                      Po 2 latach:  <u>Pierwszorzędowy:</u>                      1. Skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tyg. progresji niepełnosprawności (wzrost wyniku EDSS o ≥1 pkt z wartości wyjściowej ≥1 pkt lub o ≥1,5 pkt. z wartości wyjściowej 0 pkt)  <u>Drugorzędowy:</u>                      1. Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów                      2. Zmiany w obrazie MRI                      3. Progresja niepełnosprawności mierzona za pomocą MSFC                      Pozostałe oceniane PK: jakość życia, rzuty choroby ujęte inaczej niż w I- i II-rzędowym punkcie końcowym, poprawa przebiegu choroby wg EDSS, utrata z badania, roczna częstość hospitalizacji  <u>Bezpieczeństwo:</u> działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zgony</p>



**Tabela 15. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Punkt końcowy: utrwalona progresja niepełnosprawności
<b>IFNB MS</b> (INFβ vs PLC)	Wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1 punkt, trwająca 24 tyg. (6 mies.)
<b>MSCRG</b> (INFβ vs PLC)	
<b>PRISMS</b> (INFβ vs PLC)	Wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1 punkt, trwająca ≥12 tyg. (≥3 mies.)
<b>Bornstein 1987</b> (GA vs PLC)	Utrzymująca się przez okres 3 mies. 1-punktowa zmiana w skali EDSS
<b>Johnson 1995</b> (GA vs PLC)	
<b>BEYOND</b> (INFβ vs GA)	
<b>REGARD<sup>a</sup></b> (INFβ vs GA)	Utrzymująca się przez 6 mies. progresja wg skali EDSS definiowana jako wzrost ≥1,5 punkt względem wartości początkowej równej 0 lub wzrost o ≥1 punkt względem wartości początkowej wynoszącej 0,5–4,5 lub wzrost o 0,5 punktu względem wartości początkowej wynoszącej ≥5
<b>FREEDOMS</b> (FNG vs PLC)	Potwierdzony po 3 mies.(12 tyg.) wzrost punktacji wg EDSS o 1,0 lub o 0,5 pkt. jeśli poziom wyjściowy EDSS był równy 5,5, przy braku rzutów w czasie oceny oraz u pacjentów z wszystkimi pomiarami EDSS
<b>TRANSFORMS</b> (FNG vs INFβ)	Potwierdzony po 3 mies. wzrost o 1 punkt w skali EDSS lub 0,5 punktu przy wyjściowym poziomie ≥5,5, przy braku rzutów SM
<b>AFFIRM</b> (NAT vs PLC)	Utrzymujący się przez 12 tyg. lub 24 tyg. wzrost punktacji w skali EDSS o ≥ 1,0 względem wartości początkowej równej ≥ 1,0 lub wzrost o ≥ 0,5 względem wartości początkowej równej 0.
	<b>Punkt końcowy: utrwalona poprawa przebiegu SM</b>
	Utrzymujący się przez okres 12 tyg. spadek punktacji w skali EDSS o ≥ 1,0 względem wartości początkowej wynoszącej ≥ 2,0.
	<b>Punkt końcowy: klinicznie nieaktywne SM</b>
	Brak klinicznych oznak choroby zdefiniowano jako <b>brak rzutu SM</b> przy jednoczesnym <b>braku progresji</b> choroby, utrzymującym się przez 12 tyg. (A) lub 24 tyg. (B).
	<b>Punkt końcowy: radiologicznie nieaktywne SM</b>
	Brak radiologicznych oznak choroby zdefiniowano jako <b>brak zmian</b> widocznych po <b>wzmocnieniu Gd</b> oraz jednoczesny brak zmian widocznych w obrazie MRI <b>T2-zależnych</b> .
<b>Punkt końcowy: SM całkowicie nieaktywne</b>	
Chorobę całkowicie nieaktywną zdefiniowano jako <b>brak klinicznych i radiologicznych</b> oznak SM.	

a) Ocena punktu końcowego w protokole badania została zaplanowana po okresie 3 mies., jednak ze względu na fakt, że rzadko wykonywano pomiary analizę przeprowadzono dla 6 mies. (analiza *post hoc*).

**Tabela 16. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<b>EDSS</b> Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkiego ( <i>Expanded Disability Status Scale</i> )	EDSS stosowana jest w ocenie niepełnosprawności zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Jest to 10-punktowa skala samooceny, w której 0 oznacza brak objawów choroby, a 10 – zgon w wyniku choroby zasadniczej. Wartości pośrednie oznaczają: 0–5,5 – chory chodzi samodzielnie, 6,0–6,5 – chory chodzi podpierając się z jednej lub z obu stron, ≥7,0 – chory porusza się na wózku inwalidzkim lub nie opuszcza łóżka.	
<b>MSFC</b> Złożona Skala Stanu Sprawności w Stwardnieniu Rozsianym ( <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> )	3-stopniowa skala MSFC. Obejmuje ona ocenę trzech aspektów – sprawność kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się, sprawność kończyn górnych (zwłaszcza rąk) oraz czynności poznawczych.	

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<b>SF-36 (MOS – SF-36)</b> Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia ( <i>Medical Outcome Study Short Form 36</i> )	SF-36 jest standardowym narzędziem do oceny jakości życia w chorobach przewlekłych. Pozwala na całościową samoocenę stanu zdrowia. Składa się z 8 głównych domen, w których ocenie poddaje się następujące aspekty: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego. Punktacja w każdej domenie mieści się w zakresie 0–100 pkt., z wyższym wynikiem wskazującym na lepszą jakość życia pacjenta. Wyniki z poszczególnych domen grupuje się w dwa główne komponenty: ogólne funkcjonowanie fizyczne (PCS) oraz ogólne funkcjonowanie psychiczne (MCS).	
<b>FSS Skala Ciężkości Zmęczenia (<i>Fatigue Severity Scale</i>)</b>	FSS obejmuje 9 elementów ocenianych w 7-stopniowej skali, a wynik jest średnią arytmetyczną punktacji poszczególnych odpowiedzi. Im wynik wyższy, tym większy wpływ zmęczenia na stan ogólny. W przypadku chorych z SM stosowanie niezmodyfikowanej, 9-punktowej skali FSS jest niezalecane – postuluje się stosowanie jej 5-punktowej wersji.	

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Cytaty pochodzą z AKL wnioskodawcy:

„Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów: obecności i prawidłowości metody randomizacji, obecności i prawidłowości metody zaślepienia, prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji. Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osob przeprowadzających badanie. Każde badanie randomizowane scharakteryzowano pod względem: kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania, populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, liczba rzutów w ostatnim roku, wynik w skali EDSS, ilość zmian widocznych po wzmocnieniu Gd, wcześniejsze LMPCh), rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat badania, dawka, okres leczenia i obserwacji, stosowane kointerwencje), ocenianych punktów końcowych (rzuty SM, przebieg SM, tj. poprawa lub pogorszenie wg EDSS, zmiany widoczne w obrazie MRI, punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa), metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp) zgodnie z wytycznymi AOTM. Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki. W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochrane Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ( $p < 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ( $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*). W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (*fixed effect model*). Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE –korzystając z programu GradePro.”

„Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowywania analizy klinicznej:

1. Dane dotyczące efektywności klinicznej natalizumabu w populacjach wnioskowanych są ograniczone i w przypadku populacji RES pochodzą z analizy *post hoc* badania AFFIRM, a w przypadku populacji SOT z badania, w którym NAT stosowano w terapii skojarzonej z IFNB. Tym niemniej dostępne są liczne dane z badań porejstracyjnych, które potwierdzają skuteczność NAT w populacjach o wysokiej aktywności choroby, a także wskazują na jego przewagę w stosunku do innych, dotychczas stosowanych LMPCh.
2. Analiza problemu decyzyjnego wykazała, że w warunkach polskich komparatorami (opcjami terapeutycznymi) dla NAT w populacji RES powinny być IFNB oraz FNG, a w populacji SOT – GA oraz FNG. Z uwagi na brak badań porównujących ze sobą poszczególne leki w sposób bezpośredni, konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego.
3. Dane dotyczące efektywności klinicznej FNG w populacji RES, wyodrębnione retrospektywnie (*post hoc*), obejmują małą liczebnie próbę, skutkiem czego wyniki porównania pośredniego NAT z FNG w subpopulacji cechują się niską precyzją. Dodatkowo przeprowadzenie oceny homogeniczności populacji RES w badaniach NAT i FNG nie było możliwe z uwagi na brak danych dla charakterystyki wyjściowej tej subpopulacji w pracach dla FNG, co również przyczynia się do ograniczenia wiarygodności takiego porównania.
4. Dane dla populacji SOT dostępne były tylko w badaniu rejestracyjnym dla FNG, jednakże ze względu na różnice w stosowanych schematach terapeutycznych pomiędzy NAT oraz FNG (terapia skojarzona vs monoterapia) przeprowadzenie porównania pośredniego obu leków w tej populacji nie było możliwe. Wobec powyższego porównanie pośrednie pomiędzy NAT a komparatorami przeprowadzono w oparciu o wyniki badań rejestracyjnych, które we wszystkich przypadkach (w tym również dla NAT), obejmowały pacjentów o różnym stopniu aktywności choroby, uprzednio nieleczonych LMPCh. Należy jednak podkreślić, że dane z innych źródeł (badania obserwacyjne, dodatkowe analizy w oparciu o wyniki uzyskane retrospektywnie) w sposób pośredni wskazują, że różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy poszczególnymi LMPCh w populacji docelowej (RES i SOT) nie powinny odbiegać od tych obserwowanych w populacji ogólnej.
5. Analiza heterogeniczności w obszarach związanych z populacją, metodyką i punktami końcowymi, a także analiza ryzyka obserwowanego w grupach kontrolnych prac o wspólnym komparatorze wskazała na niejednorodność włączonych do analizy badań, jednakże wobec braku lepszych dowodów na względną efektywność NAT oraz aktywnych komparatorów konieczne było wnioskowanie pośrednie w oparciu o najlepsze dostępne dane. W analogiczny sposób postępowali autorzy innych prac, w tym również autorzy przygotowujący analizy HTA na potrzeby NICE.
6. Część wyników dla zmiennych ciągłych podano w postaci wartości średniej i wartości p, błędu standardowego lub 95-procentowego przedziału ufności, na podstawie których obliczano wartość odchylenia standardowego, niezbędnego do ilościowej kumulacji wyników w ramach niniejszej analizy. Metody obliczeniowe wykorzystywane do wyznaczenia odchylenia standardowego z innych podanych w badaniach miar rozrzutu (wartości p, błąd standardowy, 95-procentowy przedział ufności) związane są z ryzykiem wystąpienia błędu oszacowania.
7. Dla wszystkich leków z wyjątkiem FNG dostępne były dane długookresowe, pochodzące z badań porejstracyjnych, pozwalające na oszacowanie bezpieczeństwa leków w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. FNG obecny jest na rynku najkrócej spośród ocenianych interwencji i dane dotyczące bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej są wciąż ograniczone.”

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Przeprowadzono jedynie analizę jakościową wyników dla porównania bezpośredniego natalizumabu do placebo. Liczba dowodów, jakimi dysponuje się dla takiego porównania jest ograniczona: odnaleziono tylko jedno badanie dla populacji docelowej RES oraz jedno dla SOT. W przypadku porównania pośredniego natalizumabu z aktywnymi komparatorami, które było dwuetapowe, podano wyniki analizy jakościowej oraz ilościowej, jednak metaanalizy dotyczyły jedynie pierwszego etapu porównania, a mianowicie porównania leków do placebo (w niniejszym raporcie nie przytoczono wyników). Analizę heterogeniczności badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy przeprowadzono dla badań wykorzystanych do porównania pośredniego natalizumabu z komparatorami.

Cytaty z AKL wnioskodawcy:

„Przeprowadzona ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy klinicznej badania różnią się pomiędzy sobą w pewnym stopniu, głównie w obszarach związanych z populacją docelową. Jednocześnie nie zaobserwowano znacznej niejednorodności w zakresie metodyki tych badań. Największa heterogeniczność pomiędzy poszczególnymi badaniami w tym aspekcie wynikała z różnej długości okresu interwencji. Dotyczyło to jednak niewielkiej liczby badań, które w konsekwencji nie zostaną uwzględnione w porównaniu pośrednim. Niezależnie od długości okresu interwencji w poszczególnych badaniach, porównanie pośrednie zostanie przeprowadzone przy uwzględnieniu wyników raportowanych po 12 oraz 24 miesiącach. (...) Odnalezione badania różnią się charakterystyką populacji oraz definicjami niektórych punktów końcowych, co może w nieznacznym stopniu wpływać na uzyskiwane wyniki. Zdecydowano jednak o konieczności porównania pośredniego metodą MTC, biorąc pod uwagę, że jest ono najlepszym dostępnym sposobem oceny efektywności klinicznej NAT względem opcjonalnych terapii. Założenie o konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy tymi lekami zostało przyjęte również w innych raportach HTA i przeglądach systematycznych. [PenTAG, Asaria 2008]”

Stwierdzono kilka pomyłek w tabelach dotyczących wartości odsetka pacjentów, lecz nie miało to żadnego wpływu na wyniki oszacowań, wszystkie błędy i pomyłki zostały w niniejszym raporcie zweryfikowane i sprostowane a wartości w tabelach w tym opracowaniu są prawidłowe.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

#### Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bezpośredniego natalizumabu z placebo

Wyniki porównania bezpośredniego natalizumabu z placebo dotyczą:

- **dla I linii leczenia SM:** pacjentów o różnym stopniu aktywności choroby stosujących natalizumab w monoterapii (populacja ogólna) oraz grupy pacjentów wyodrębnionej retrospektywnie z szybko postępującą chorobą o wysokiej aktywności (populacja RES)
- **dla II linii leczenia:** pacjentów stosujących interferon beta 1a w skojarzeniu z natalizumabem, u których doszło do co najmniej jednego rzutu choroby pomimo stosowania interferonu beta przez 12 miesięcy (populacja SOT).

Dostępne dane dotyczyły punktów końcowych związanych z aktywnością choroby, rzutami SM, przebiegiem choroby wg skali EDSS, zmianami w obrazie MRI, jakością życia. Wyniki zaprezentowano w poniższych tabelach, wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności klinicznej natalizumabu w I linii leczenia SM według badania AFFIRM (Havdrova 2009): NAT vs PLC – choroba nieaktywna (dane ciągłe)**

Populacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów [%]		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	P
		NAT	PLC	NAT	PLC				
<b>Klinicznie nieaktywne SM</b>									
ogólna	12	605	303	75	54	2,57 [1,92; 3,44]	0,21 [0,14; 0,28]	5 [4; 7]	<b>&lt;0,0001</b>
	24 <sup>a</sup>	596	301	64	39	2,83 [2,12; 3,76]	0,25 [0,19; 0,32]	4 [4; 6]	<b>&lt;0,0001</b>
	24 <sup>b</sup>			66	41	2,84 [2,13; 3,78]	0,25 [0,16; 0,32]	4 [4; 6]	<b>&lt;0,0001</b>
RES	24	146	59	67	19	8,91 [4,25; 18,68]	0,48 [0,36; 0,61]	3 [2; 3]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Radiologicznie nieaktywne SM</b>									
ogólna	12	605	297	63	24	5,34 [3,90; 7,30]	0,39 [0,33; 0,45]	3 [3; 4]	<b>&lt;0,0001</b>
	24	593	296	58	14	8,24 [5,72; 11,87]	0,43 [0,38; 0,49]	3 [3; 3]	<b>&lt;0,0001</b>
	RES	24	144	57	38	4	16,99 [3,98; 72,48]	0,35 [0,25; 0,44]	3 [3; 4]
<b>Nieaktywne SM łącznie</b>									
ogólna	12	604	305	47	15	4,81 [3,39; 6,82]	0,31 [0,26; 0,37]	4 [3; 4]	<b>&lt;0,0001</b>
	24 <sup>a</sup>	600	304	37 <sup>c</sup>	7	7,42 [4,66; 11,81]	0,29 [0,25; 0,34]	4 [3; 5]	<b>&lt;0,0001</b>
	24 <sup>b</sup>			38	8	6,70 [4,31; 10,41]	0,29 [0,24; 0,34]	4 [3; 5]	<b>&lt;0,0001</b>
RES	12	146	59	34	3	14,84 [3,48; 63,33]	0,31 [0,22; 0,40]	4 [3; 5]	<b>&lt;0,0001</b>
	24			27	2	21,89 [2,93; 163,34]	0,26 [0,18; 0,34]	4 [3; 6]	<b>&lt;0,0001</b>

<sup>a</sup> uwzględniająca w definicji progresję wg EDSS utrzymującą się przez 12 tyg.; <sup>b</sup> uwzględniająca w definicji progresję wg EDSS utrzymującą się przez 24 tyg.; <sup>c</sup> Wśród pozostałych 380 pacjentów chorobę aktywną u 65% stwierdzono tylko w 1 pomiarze.

**W I linii leczenia SM**, w badaniu AFFIRM (Havrdova 2009) dla **populacji ogólnej** wykazano **znamienną statystycznie przewagę** natalizumabu nad placebo w odniesieniu do szansy **wyciszenia aktywności choroby** (oznaki **kliniczne** lub **radiologiczne**) po **12 i 24** miesiącach terapii. Odsetek pacjentów z różnym stopniem aktywności SM, u których doszło do **jednoczesnego** zaniku klinicznych i radiologicznych oznak choroby, był **znamiennie statystycznie wyższy** w grupie stosującej natalizumab w monoterapii niż w grupie placebo, zarówno **po roku** (47% vs 15%;  $p < 0,0001$ ), jak również **po 2 latach** terapii (37% vs 7%,  $p < 0,0001$  dla progresji wg EDSS utrzymującą się przez 12 tyg oraz 38% vs 8% dla progresji utrzymującej się przez 24 tyg.).

W populacji wyodrębnionej retrospektywnie, u pacjentów z szybko postępującą chorobą, o wysokiej aktywności (**populacja RES**), po **2 latach** terapii odsetek pacjentów **wolnych** od symptomów **klinicznych** był **znamiennie statystycznie wyższy** wśród pacjentów otrzymujących natalizumab w porównaniu do otrzymujących placebo (67% vs 19%;  $p < 0,0001$ ); analogiczne wyniki uzyskano w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od symptomów **radiologicznych** (38% vs 4%;  $p < 0,0001$ ). Chorobę **całkowicie nieaktywną** w tej populacji osiągało **statystycznie istotnie więcej** pacjentów leczonych natalizumabem niż placebo przez **12 mies.** (34% vs 3%;  $p < 0,0001$ ) oraz przez **24 mies** (27% vs 2%;  $p < 0,0001$ ).

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności klinicznej natalizumabu w I linii leczenia SM (badanie AFFIRM: NAT vs PLC) i II linii leczenia SM po wystąpieniu  $\geq 1$  rzutu choroby po 12 mies. leczenia INF $\beta$  (badanie SENTINEL: NAT+INF $\beta$  vs PLC+INF $\beta$ ) - rzuty choroby (dane ciągłe)**

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM									II linia leczenia SM - badanie SENTINEL											
Populacja/ Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Średnia (SD)		MD [95%CI]	MD %	p	Populacja/ Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Średnia (SD)		MD [95%CI]	MD %	p			
		NAT	PLC	NAT	PLC						NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$	NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$						
<b>Roczna częstość rzutów ogółem</b>																				
ogólna	Kappos 2010 (abstrakt)	3	627	315	0,30 (bd)	0,71 (bd)	-0,41 [-0,62; -0,20]	-58%	<b>&lt;0,0001</b>	S O T	Rudick 2006	12	589	582	0,38 (0,80)	0,81 (1,23)	-0,43 [-0,55; -0,31]	-54%	<b>&lt;0,001</b>	
	Polman 2006	12			0,27 (0,77)	0,78 (1,36)	-0,51 [-0,67; -0,35]	-68%	<b>&lt;0,001</b>						0,34 (0,62)	0,75 (1,04)	-0,41 [-0,51; -0,31]	-55%	<b>0,001</b>	
		24			0,23 (0,57)	0,73 (1,13)	-0,50 [-0,63; -0,37]	-68%	<b>&lt;0,001</b>											
R E S	Kappos 2010 (abstrakt)	3	148	61	0,30 (bd)	0,94 (bd)	-0,64 [-1,07; -0,21]	-68%	<b>0,0039</b>					24						
	Hutchinson 2009	24			0,28 (bd)	1,46 (bd)	-1,18 [-1,88; -0,48]	-81%	<b>&lt;0,001</b>											
<b>Roczna częstość rzutów wymagająca podania sterydów</b>																				
ogólna	Weinstock- Guttman 2011	24	627	315	0,13 (0,39)	0,43 (0,73)	-0,30 [-0,39; -0,21]	-69%	<b>&lt;0,001</b>	S O T	Weinstock- Guttman 2011	24	589	582	0,23 (0,46)	0,58 (0,74)	-0,35 [-0,42; -0,28]	-61%	<b>&lt;0,001</b>	
	R E S		Hutchinson 2009	148	61	0,15 (bd)	0,76 (bd)	-0,61 [-0,97; -0,25]	-80%						<b>&lt;0,001</b>					
<b>Średnia liczba rzutów w przeliczeniu na pacjenta</b>																				
ogólna	Polman 2006	24	627	315	0,22 (bd)	0,67 (bd)	-0,45 [-0,72; -0,18]	-67%	<b>&lt;0,001</b>	S O T	Rudick 2006	24	589	582	0,33 (bd)	0,75 (bd)	-0,42 [-0,67; -0,17]	-56%	<b>0,001</b>	

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności klinicznej natalizumabu w I linii leczenia SM (badanie AFFIRM: NAT vs PLC) i II linii leczenia SM po wystąpieniu  $\geq 1$  rzutu choroby po 12 mies. leczenia INF $\beta$  (badanie SENTINEL: NAT+INF $\beta$  vs PLC+INF $\beta$ ) - rzuty choroby (dane dychotomiczne)**

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM											II linia leczenia SM - badanie SENTINEL										
Populacja/ Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p		Populacja/ Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	
		NAT	PLC	NAT	PLC								NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$	NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$					
<b>Pacjenci wolni od rzutów SM</b>																					
ogólna	Polman 2006	12	627	315	80	60	2,65 [1,97; 3,57]	0,20 [0,14; 0,26]	6 [4; 8]	<0,001	S O T	Rudick 2006	12	589	582	72	51	2,99 [2,35; 3,81]	0,26 [0,20; 0,31]	4 [4; 5]	<0,001
		24			72	46	3,04 [2,29; 4,03]	0,26 [0,20; 0,33]	4 [4; 6]	<0,001			24			61	37	2,63 [2,07; 3,32]	0,24 [0,18; 0,29]	5 [4; 6]	<0,001
S M R	Raport EMA 2012	24	148	61	68	23	7,21 [3,62; 14,38]	0,45 [0,32; 0,58]	3 [2; 4]	<0,001	S O T	Rudick 2006	24	589	582	61	37	2,63 [2,07; 3,32]	0,24 [0,18; 0,29]	5 [4; 6]	<0,001
	Hutchinso n 2009	24 <sup>a</sup>			71	34	7,49 [3,79; 14,82]	0,46 [0,33; 0,59]	3 [2; 3]	<0,001			24			61	37	2,63 [2,07; 3,32]	0,24 [0,18; 0,29]	5 [4; 6]	<0,001
<b>Pacjenci wyłącznie z 1 rzutem SM</b>																					
ogólna	Polman 2006	12	627	315	17	24	0,64 [0,46; 0,89]	-0,07 [-0,13; -0,02]	14 [8; 61]	bd	S O T	Rudick 2006	12	589	582	22	31	0,63 [0,49; 0,82]	-0,09 [-0,14; -0,04]	12 [8; 26]	bd
		24			20	21	0,94 [0,67; 1,31]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	bd			24			27	28	0,93 [0,72; 1,21]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	bd
<b>Pacjenci z 2 rzutami SM</b>																					
ogólna	Polman 2006	12	627	315	3	11	0,22 [0,12; 0,39]	-0,09 [-0,12; -0,05]	12 [9; 21]	bd	S O T	Rudick 2006	12	589	582	5	13	0,35 [0,23; 0,55]	-0,08 [-0,11; -0,05]	13 [9; 21]	bd
		24			6	20	0,24 [0,16; 0,38]	-0,14 [-0,19; -0,09]	8 [6; 11]	bd			24			7	18	0,34 [0,23; 0,50]	-0,11 [-0,15; -0,07]	10 [7; 14]	bd
<b>Pacjenci z <math>\geq 3</math> rzutami SM</b>																					
ogólna	Polman 2006	12	627	315	<1	4	0,10 [0,03; 0,36]	-0,04 [-0,06; -0,02]	26 [16; 62]	bd	S O T	Rudick 2006	12	589	582	<1	4	0,11 [0,03; 0,36]	-0,04 [-0,06; -0,02]	26 [18; 46]	bd
		24			2	13	0,15 [0,08; 0,28]	-0,11 [-0,15; -0,07]	10 [7; 15]	bd			24			5	16	0,28 [0,18; 0,43]	-0,11 [-0,15; -0,08]	9 [7; 13]	bd
<b>Pacjenci z ciężkimi rzutami SM<sup>b</sup></b>																					

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM											II linia leczenia SM - badanie SENTINEL									
Populacja/ Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p		Populacja/ Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p
		NAT	PLC	NAT	PLC								NAT+ INFβ	PLC+ INFβ	NAT+ INFβ	PLC+ INFβ				
ogólna Polman 2006	24	627	315	6	13	0,43 [0,27; 0,69]	-0,07 [-0,11; -0,03]	15 [10; 36]	<0,001	S O T	Rudick 2006	24	589	582	5	9	0,53 [0,33; 0,84]	-0,04 [-0,07; -0,01]	25 [15; 91]	0,002
<b>Pacjenci z rzutami wymagającymi podania sterydów</b>																				
ogólna Weinstock- Guttman 2011	24	627	315	18	43	0,29 [0,21; 0,39]	-0,25 [-0,31; -0,19]	4 [3; 5]	<0,001	S O T	Weinstock- Guttman 2011	24	589	582	30	54	0,36 [0,28; 0,45]	-0,25 [-0,30; -0,19]	5 [4; 6]	bd
RES Raport EMA 2012	24	148	61	20	59	0,18 [0,09; 0,34]	-0,39 [-0,53; -0,25]	3 [2; 5]	bd											

a) Estymowane za pomocą krzywej Kaplana-Maiera; b) Raportowane jako działania niepożądane; NS – wynik nieistotny statystycznie; bd – brak danych

**W I linii leczenia SM**, w badaniu AFFIRM (Polman 2006, Kappos 2010, Weinstock-Guttman 2012, Hutchinson 2009) dla **populacji ogólnej** po 3, 12 i 24 miesiącach wykazano **istotną statystycznie niższą** średnią roczną częstość rzutów i średnią liczbę rzutów w przeliczeniu na pacjenta w grupie przyjmującej natalizumab w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (Tabela 18). Ponadto natalizumab **zwiększał** odsetek pacjentów całkowicie wolnych od rzutów w porównaniu do placebo po 24 miesiącach (72% vs 46%; p< 0,001). Dodatkowo **istotnie statystycznie rzadziej** raportowano ciężkie rzuty choroby w grupie natalizumabu w porównaniu do grupy placebo po 24 miesiącach (6% vs 13%), w tym wymagające leczenia sterydami (18% vs 43%) (Tabela 19).

W **populacji wyodrębnionej** retrospektywnie w badaniu AFFIRM (Hutchinson 2009, Kappos 2010, raport EMA 2012), u pacjentów z szybko postępującą chorobą, o wysokiej aktywności (**populacja RES**), wykazano **istotną statystycznie przewagę** natalizumabu już po 3 miesiącach terapii, a także po 2 latach dla średniej rocznej częstości rzutów ogółem (Tabela 18). Poza tym, w 2-letnim okresie interwencji odsetek pacjentów całkowicie wolnych od rzutów był **znamiennie statystycznie wyższy** w grupie otrzymującej natalizumab w porównaniu do placebo (68% vs 23%; p<0,001) (Tabela 19).

**W II linii leczenia**, w badaniu SENTINEL (Rudick 2006, Weinstock-Guttman 2011) dla populacji pacjentów, u których doszło do co najmniej jednego rzutu choroby pomimo stosowania terapii interferonami przez 12 mies, otrzymujących następnie **natalizumab** w terapii **skojarzonej z interferonem beta (populacja SOT)** raportowano po 12 mies. oraz po 24 mies. **statystycznie istotną niższą** średnią roczną częstość rzutów ogółem w porównaniu do grupy przyjmującej interferon (PLC+INFβ). Wykazano również **przewagę** terapii skojarzonej NAT+INFβ nad PLC+INFβ dla średniej liczby rzutów (0,23 vs 0,58; p<0,001) oraz liczby rzutów w przeliczeniu na pacjenta (0,33 vs 0,75; p<0,001) (Tabela 18). W grupie przyjmującej interferon w skojarzeniu z natalizumabem raportowano ponadto **znamiennie statystycznie wyższy** odsetek pacjentów całkowicie wolnych od rzutów niż w grupie kontrolnej przyjmującej interferon (72% vs 51%; p<0,001) po 12 miesiącach terapii jak i w 24-miesięcznym horyzoncie czasowym (61% vs 37%; p<0,001) (Tabela 19).



**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności klinicznej natalizumabu w I linii leczenia SM (badanie AFFIRM: NAT vs PLC) i II linii leczenia SM po wystąpieniu  $\geq 1$  rzutu choroby po 12 mies. leczenia INF $\beta$  (badanie SENTINEL: NAT+INF $\beta$  vs PLC+INF $\beta$ ) - przebieg choroby według EDSS po 2 latach terapii (dane ciągłe)**

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM										II linia leczenia SM - badanie SENTINEL									
Populacja/Publicacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Średnia (SD)		MD [95%CI]	MD %	p		Populacja/Publicacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Średnia (SD)		MD [95%CI]	MD %	p	
		NAT	PLC	NAT	PLC							NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$	NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$				
<b>Całkowita średnia zmiana wyniku EDSS</b>																			
Ogólna	Weinstock-Guttman 2011	24	574	282	0,04 (0,86)	0,41 (1,09)	-0,37 [-0,52; -0,22]	-90%	<0,001	SOT	Weinstock-Guttman 2011	24	494	461	0,15 (0,94)	0,30 (0,93)	-0,15 [-0,27; -0,03]	-50%	0,011

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności klinicznej natalizumabu w I linii leczenia SM (badanie AFFIRM: NAT vs PLC) i II linii leczenia SM po wystąpieniu  $\geq 1$  rzutu choroby po 12 mies. leczenia INF $\beta$  (badanie SENTINEL: NAT+INF $\beta$  vs PLC+INF $\beta$ ) - przebieg choroby według EDSS po 2 latach terapii (dane dychotomiczne)**

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM										II linia leczenia SM - badanie SENTINEL											
Populacja/Publicacja	Okres utrzymywania się danego stanu choroby [tyg]	Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p		Populacja/Publicacja	Okres utrzymywania się danego stanu choroby [tyg]	Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	
		NAT	PLC	NAT	PLC								NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$	NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$					
<b>Utrwalona progresja SM</b>																					
ogólna	Polman 2006	12	627	315	17	29	0,51 [0,37; 0,70]	-0,12 [-0,18; -0,06]	9 [6;17]	<0,001	SOT	Rudick 2006	12			23	29	0,74 [0,57; 0,96]	-0,06 [-0,11; -0,01]	18 [10; 130]	0,02
		24	bd	bd	bd	bd	HR= 0,46 [0,33; 0,64] <sup>a</sup>	bd	bd	<0,001			589	582							
R E S	Hutchinson 2009	12			14	29	0,40 [0,19; 0,81]	-0,15 [-0,28; -0,03]	7 [4; 39]	0,029	SOT	Rudick 2006	24 <sup>c</sup>			15	18	0,80 [0,59; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	0,17
		24 <sup>c</sup>	148	61		10	26	0,32 [0,15; 0,69]	-0,16 [-0,28; -0,04]	7 [4; 25]			0,004								
<b>Utrwalona poprawa przebiegu SM</b>																					

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM										II linia leczenia SM - badanie SENTINEL																					
Populacja/ Publikacja	Okres utrzymywania się danego stanu choroby [tyg]	Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	Populacja/ Publikacja	Okres utrzymywania się danego stanu choroby [tyg]	Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p												
		NAT	PLC	NAT	PLC							NAT+ INFβ	PLC+ INFβ	NAT+ INFβ	PLC+ INFβ																
ogólna Philips 2011	12	417	203	29	18	1,87 [1,23; 2,85]	0,11 [0,04; 0,18]	10 [6; 24]	<b>0,006</b>	ogólna Weinstock- Guttman 2011	nd	627 <sup>b</sup>	315 <sup>b</sup>	65 <sup>b</sup>	53 <sup>b</sup>	1,65 [1,25; 2,17]	0,12 [0,05; 0,19]	9 [6;19]	bd	S O T	Weinstock- Guttman 2011	nd	589	582	55	48	1,33 [1,06; 1,67]	0,07 [0,01; 0,13]	15 [8; 74]	bd	
	24	bd	bd	bd	bd	HR = 1,44 [0,95; 2,18] <sup>a</sup>	bd	bd	0,087																						
	36	bd	bd	bd	bd	HR = 1,71 [1,06; 2,79] <sup>a</sup>	bd	bd	<b>0,030</b>																						bd
	48	bd	bd	bd	bd	HR = 1,83 [1,07; 3,13] <sup>a</sup>	bd	bd	<b>0,027</b>																						bd
RES 12 <sup>e</sup>	148	61	32	15	3,22 [1,47; 7,06] <sup>e</sup>	0,21 [0,09; 0,33]	5 [4; 11]	<b>0,045</b>																							
<b>Poprawa przebiegu SM lub choroba stabilna</b>																															

<sup>a</sup> Analiza wrażliwości; wynik HR z badania; <sup>b</sup> W tym 15 vs 0 pacjentów z całkowitą redukcją progresji do EDSS = 0; <sup>c</sup> analiza wrażliwości; <sup>d</sup> analiza post hoc; <sup>e</sup>) Na podstawie danych od Zamawiającego, wartość HR raportowana w badaniu 2,43 [1,02; 5,77]; p = 0,045.

**W I linii leczenia SM**, w badaniu AFFIRM (Polman 2006, Weinstock-Guttman 2011, Philips 2011, Hutchinson 2009) dla **populacji ogólnej** wykazano, że natalizumab w porównaniu z placebo **istotnie statystycznie zmniejsza** prawdopodobieństwo progresji choroby utrzymującej się przez okres 12 tyg. (17% vs 29%; OR=0,51 [0,37; 0,70]; p<0,001) oraz trwającej dłużej – 24 tyg. (HR= 0,46 [0,33; 0,64]; p<0,001). Ponadto wykazano **znamiennie statystycznie wyższy** odsetek pacjentów w ramieniu NAT w porównaniu z PLC (29% vs 18%), u których doszło do utrwalonej poprawy przebiegu SM. Analiza wrażliwości wykazała utrzymującą się **przewagę** NAT nad PLC, gdy analizowano poprawę utrzymującą się w dłuższych okresach czasu (do 48 tyg) (Tabela 21). W 2-letnim okresie interwencji obserwowano **istotnie statystycznie niższy** średni wzrost wyniku w skali EDSS w grupie natalizumabu niż w ramieniu placebo (Tabela 20).

W **populacji wyodrębnionej** retrospektywnie w badaniu AFFIRM (Hutchinson 2009, Philips 2011), u pacjentów z szybko postępującą chorobą, o wysokiej aktywności (**populacja RES**), w 2-letnim okresie interwencji, natalizumab w porównaniu z placebo **istotnie statystycznie zmniejszał** prawdopodobieństwo progresji choroby utrzymującej się przez okres 12 tyg (14% vs 29%; OR= 0,40 [0,19; 0,81]; p<0,029) oraz progresji utrzymującej się dłużej - 24 tyg. (10% vs 26%; OR= 0,32 [0,15; 0,69];

p=0,004), jednocześnie prawdopodobieństwo osiągnięcia utrwalonej poprawy przebiegu choroby w okresie 12 tygodni było **istotnie statystycznie wyższe** u pacjentów przyjmujących natalizumab (32% vs 15%, OR= 3,22 [1,47; 7,06]; p=0,045) (Tabela 21).

**W II linii leczenia**, w badaniu SENTINEL (Hutchinson 2009, Weinstock-Guttman 2012) dla populacji pacjentów, u których wystąpił  $\geq 1$  rzut choroby pomimo stosowania terapii interferonami przez 12 mies, otrzymujących **interferon beta 1a** w terapii **skojarzonej z natalizumabem (populacja SOT)** zaobserwowano po 2 latach terapii **znamiennie statystycznie mniejszy** całkowity wzrost wyniku w skali EDSS w grupie NAT+INF $\beta$  niż w grupie PLC+INF $\beta$  (MD=-0,15 [-0,27; -0,03]; p= 0,001) (Tabela 20) oraz **istotnie statystycznie niższe** ryzyko progresji choroby utrzymującej się przez 12 tygodni (23% vs 29%, OR= 0,74 [0,57; 0,96]; p=0,02), natomiast dla ryzyka utrwalonej progresji utrzymującej się przez 24 tyg. różnica nie była istotna statystycznie (Tabela 21).

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności klinicznej natalizumabu w I linii leczenia SM (badanie AFFIRM: NAT vs PLC) i II linii leczenia SM po wystąpieniu  $\geq 1$  rzutu choroby po 12 mies. leczenia INF $\beta$  (badanie SENTINEL: NAT+INF $\beta$  vs PLC+INF $\beta$ ) – zmiany w obrazie MRI (dane ciągłe)**

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM										II linia leczenia SM - badanie SENTINEL									
Populacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Średnia (SD)		MD [95%CI]	MD %	p	Populacja/ Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Średnia (SD)		MD [95%CI]	MD %	p		
		NAT	PLC	NAT	PLC						NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$	NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$					
<b>Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd</b>																			
ogólna	Polman 2006	12			0,1 (1,3)	1,3 (3,2)	-1,20 [-1,57; -0,83]	-92%	<0,001	SOT	Rudick 2006	12			0,1 (0,4)	0,8 (2,5)	-0,70 [-0,91; -0,49]	-88%	<0,001
		24	627	315	0,2 (2,7)	2,4 (6,3)	-2,26 [-2,94; -1,58]	-92%	<0,001			24	589	582	0,1 (0,6)	0,9 (3,2)	-0,80 [-1,06; -0,54]	-89%	<0,001
RES	Hutchinson 2009	24	148	61	0,5 (2,8)	3,2 (7,4)	-2,70 [-4,61; -0,79]	-84%	<0,001										
<b>Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>																			
ogólna	Polman 2006	12			1,2 (4,7)	6,1 (9,0)	-4,90 [-5,96; -3,84]	-80%	<0,001	SOT	Rudick 2006	12			0,5 (1,2)	2,4 (4,1)	-1,90 [-2,25; -1,55]	-76%	<0,001
		24	627	315	1,9 (9,2)	11,0 (15,7)	-9,10 [-10,98; -7,22]	-83%	<0,001			24	589	582	0,9 (2,1)	5,4 (8,7)	-4,50 [-5,23; -3,77]	-83%	<0,001
RES	Hutchinson 2009	24	148	61	4,2 (17,8)	19,1 (23,6)	-14,90 [-21,48; -8,32]	-78%	<0,001										

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM										II linia leczenia SM - badanie SENTINEL									
Populacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Średnia (SD)		MD [95%CI]	MD %	p	Populacja/ Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Średnia (SD)		MD [95%CI]	MD %	p		
		NAT	PLC	NAT	PLC						NAT+ INFβ	PLC+ INFβ	NAT+ INFβ	PLC+ INFβ					
<b>Liczba nowych zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>																			
ogólna	Miller 2007	12	627	315	1,1 (4,5)	5,8 (8,3)	-4,70 [-5,68; -3,72]	-81%	<0,001	SOT	Radue 2010	12	589	582	bd	bd	Nd	-45%	<0,001
		24			1,8 (9,0)	10,2 (14,4)	-8,40 [-10,14; -6,66]	-82%	<0,001						bd				
<b>Liczba powiększonych zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>																			
ogólna	Miller 2007	12	627	315	0,1 (0,3)	0,4 (1,1)	-0,30 [-0,42; -0,18]	-75%	<0,001	SOT	Radue 2010	12	589	582	bd	bd	Nd	-45%	<0,001
		24			0,1 (0,5)	0,8 (2,2)	-0,70 [-0,95; -0,45]	-88%	<0,001						bd				
<b>Liczba wszystkich nowych zmian T1-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>																			
ogólna	Miller 2007	12	627	315	0,6 (1,9)	2,3 (4,0)	-1,70 [-2,17; -1,23]	-74%	<0,001	SOT	Radue 2010	12	589	582	bd	bd	Nd	-45%	<0,001
		24			1,1 (3,3)	4,6 (7,3)	-3,50 [-4,35; -2,65]	-76%	<0,001						bd				
RES	Hutchinson 2009	24	148	61	2,2 (6,1)	7,0 (8,8)	-4,80 [-7,22; -2,38]	-69%	<0,001			24			bd	bd	Nd	-38%	<0,001
<b>Liczba nowych zmian T1-zależnych nieulegających wzmocnieniu w obrazie MRI</b>																			
ogólna	Miller 2007	12	627	315	0,6 (1,8)	1,9 (3,4)	-1,30 [-1,70; -0,90]	-68%	<0,001	SOT	Radue 2010	12	589	582	bd	bd	Nd	-45%	<0,001
		24			1,0 (2,9)	3,8 (5,9)	-2,80 [-3,49; -2,11]	-74%	<0,001						bd				

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności klinicznej natalizumabu w I linii leczenia SM (badanie AFFIRM: NAT vs PLC) i II linii leczenia SM po wystąpieniu  $\geq 1$  rzutu choroby po 12 mies. leczenia INF $\beta$  (badanie SENTINEL: NAT+INF $\beta$  vs PLC+INF $\beta$ ) – zmiany w obrazie MRI (dane dychotomiczne)**

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM – populacja ogólna										II linia leczenia SM - badanie SENTINEL – populacja SOT									
Publika cja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	Publika cja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p
		NAT	PLC	NAT	PLC							NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$	NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$				
<b>Brak zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd</b>																			
Polman 2007	12	627	315	95	68	13,17 [8,10; 21,42]	0,29 [0,24; 0,34]	4 [3; 5]	bd	Rudick 2006	12	589	582	96	75	7,25 [4,69; 11,21]	0,21 [0,17; 0,25]	5 [5; 6]	<0,001
	24			97	72	12,41 [7,38; 20,84]	0,25 [0,20; 0,30]	5 [4; 7]	bd		24			96	75	9,14 [5,69; 14,68]	0,22 [0,18; 0,26]	5 [4; 6]	0,001
<b>Brak nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>																			
Polman 2007	12	627	315	61	23	5,26 [3,87; 7,16]	0,38 [0,32; 0,44]	3 [3; 4]	bd	Rudick 2006	12	589	582	72	43	3,40 [2,67; 4,34]	0,29 [0,24; 0,34]	4 [3; 5]	<0,001
	24			57	15	7,88 [5,55; 11,19]	0,43 [0,37; 0,48]	3 [3; 3]	bd		24			67	30	4,74 [3,70; 6,06]	0,37 [0,32; 0,42]	3 [3; 4]	0,001
<b>Brak nowych zmian T1-zależnych widocznych w obrazie MRI</b>																			
Miller 2007	24	627	315	63	27	4,61 [3,42; 6,20]	0,36 [0,30; 0,42]	3 [3; 4]	bd	Radue 2010	24	589	582	42	30	1,68 [1,32; 2,14]	0,12 [0,06; 0,17]	9 [6; 16]	bd

**Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności klinicznej natalizumabu w I linii leczenia SM (badanie AFFIRM: NAT vs PLC) i II linii leczenia SM po wystąpieniu  $\geq 1$  rzutu choroby po 12 mies. leczenia INF $\beta$  (badanie SENTINEL: NAT+INF $\beta$  vs PLC+INF $\beta$ ) – zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych obserwowanych w obrazie MRI (dane ciągłe)**

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM – populacja ogólna								II linia leczenia SM - badanie SENTINEL – populacja SOT							
Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Średnia (SD)		MD [95%CI]	p	Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Średnia (SD)		MD [95%CI]	p
		NAT	PLC	NAT	PLC					NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$	NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$		
<b>Zmiana objętości ognisk widocznych po wzmocnieniu Gd wyrażona w mm<sup>3</sup></b>															
Miller 2007	12	627	315	-342,8 (810,8)	-125,8 (840,1)	-217,00 [-329,40; -104,60]	<0,001								
	24			-331,6 (821,5)	-141,2 (922,0)	-190,40 [-310,82; -69,98]	<0,001								bd

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM – populacja ogólna								II linia leczenia SM - badanie SENTINEL – populacja SOT							
Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Średnia (SD)		MD [95%CI]	p	Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Średnia (SD)		MD [95%CI]	p
		NAT	PLC	NAT	PLC					NAT+ INFβ	PLC+ INFβ	NAT+ INFβ	PLC+ INFβ		
<b>Zmiana objętości ognisk widocznych po wzmożeniu Gd wyrażona w %<sup>a</sup></b>															
Miller 2007	12	320	145	-93,3 (51,7)	33,4 (448,7)	-126,70 [-199,95; -53,45]	<0,001	bd							
	24			-90,7 (61,9)	-25,2 (188,9)	-65,50 [-96,99; -34,01]	<0,001								
<b>Zmiana objętości ognisk widocznych w obrazie MRI T2-zależnych wyrażona w mm<sup>3</sup></b>															
Miller 2007	12	627	315	-1323,7 (16861,0)	740,9 (13278,3)	-2064,60 [-4037,40; -91,80]	<0,001	Radue 2010	12	589	582	-360,1 (bd)	98,7 (bd)	-458,80 [-732,08; -185,52]	<0,001
	24			-905,4 (12781,2)	2890,8 (15068,4)	-3796,20 [-5737,81; -1854,59]	<0,001		24			-277,5 (bd)	536,6 (bd)	-814,10 [-1299,01; -329,19]	<0,001
<b>Zmiana objętości ognisk widocznych w obrazie MRI T2-zależnych wyrażona w %</b>															
Miller 2007	12 <sup>a</sup>	626	315	8,1 (160,2)	43,5 (365,0)	-35,40 [-77,62; 6,82]	<0,001	Radue 2010	12	589	582	-14,1 <sup>b</sup>	18,9 <sup>b</sup>	-33,00 [-52,66; -13,34]	<0,001
	24 <sup>a</sup>			10,1 (153,8)	67,2 (412,7)	-57,10 [-104,24; -9,96]	<0,001		24			-11,8 <sup>b</sup>	27,8 <sup>b</sup>	-39,60 [-63,19; -16,01]	<0,001
<b>Zmiana objętości widocznych w obrazie MRI T1-zależnych wyrażona w mm<sup>3</sup></b>															
Miller 2007	12	627	315	-1603,6 (4677,4)	-714,4 (5085,9)	-889,20 [-1559,64; -218,76]	<0,001	Radue 2010	24	589	582	45,4 (bd)	198,7 (bd)	-153,30 [-244,61; -61,99]	<0,001
	24			-1508,3 (4759,1)	548,0 (12314,3)	-2056,30 [-3466,28; -646,32]	<0,001								
<b>Zmiana objętości widocznych w obrazie MRI T1-zależnych wyrażona w %</b>															
Miller 2007	12	610	308	13,6 (291,4)	74,9 (1072,8)	-61,30 [-183,32; 60,72]	<0,001	Radue 2010	24	589	582	3,2 <sup>b</sup>	11,0 <sup>b</sup>	nd	<0,001
	24			19,6 (321,8)	109,2 (1362,3)	-89,60 [-243,87; 64,67]	<0,001								

<sup>a</sup> Analiza w odniesieniu do pacjentów z wyjściową objętością przekraczającą wartość 0; <sup>b</sup> mediana

**W I linii leczenia SM**, w badaniu AFFIRM (Polman 2006, Miller 2007) dla **populacji ogólnej** wykazano, że **liczba nowych zmian** demielinizacyjnych widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem była **istotnie statystycznie mniejsza** w grupie pacjentów przyjmujących natalizumab w porównaniu do przyjmujących placebo (Tabela 22). Skutkuje to w **statystycznie istotnie wyższym** odsetkiem pacjentów **wolnych od zmian** widocznych w obrazach T1- i T2-zależnych, którzy byli leczeni NAT w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (Tabela 23). Wykazano również **przewagę** natalizumabu nad placebo w odniesieniu do **zmian** widocznych po wzmocnieniu gadolinem i w obrazach T1- i T2-zależnych po roku i 2 latach terapii (Tabela 23). Dodatkowo po 2 latach wykazano, że średnia procentowa redukcja rozmiaru zmian wzmocnionych gadolinem wynosiła 90% vs 25% odpowiednio w grupie NAT i PLC i różnica jest statystycznie istotna, natomiast dla zmian objętości ognisk widocznych w obrazach MRI raportowano po 2 latach terapii wzrost w grupie NAT i PLC odpowiednio o 10% vs 67% (dla obrazów T1-zależnych) oraz o 19% vs 109% (dla obrazów T2-zależnych) (Tabela 24).

W **populacji wyodrębnionej** retrospektywnie w badaniu AFFIRM (Hutchinson 2009, raport EMA 2012), u pacjentów z szybko postępującą chorobą, o wysokiej aktywności (**populacja RES**) po 2 latach terapii wykazano znamienne statystycznie przewagę natalizumabu nad placebo w odniesieniu do średniej liczby zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem oraz w obrazach T1- i T2-zależnych (Tabela 22).

**W II linii leczenia**, w badaniu SENTINEL (Rudick 2006, Radue 2010) dla populacji pacjentów, u których wystąpił  $\geq 1$  rzut choroby pomimo stosowania terapii interferonami przez 12 mies, otrzymujących **interferon beta 1 a** w terapii **skojarzonej z natalizumabem (populacja SOT)** w porównaniu do pacjentów otrzymujących interferon beta 1 a w skojarzeniu z placebo, raportowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których nie zaobserwowano zmian w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (96% vs 75% po 1 i 2 latach terapii) oraz T2-zależnych (72% vs 43% po 12 mies. i 67% vs 30% po 24 mies terapii) (Tabela 23). Średnia liczba zmian wzmocnionych gadolinem, T1- i T2-zależnych była niższa w grupie NAT+INF $\beta$  w porównaniu z grupą PLC+INF $\beta$  (Tabela 22), podobnie średnia zmian objętości ognisk demielinizacyjnych widocznych w obrazach T1- i T2-zależnych była statystycznie istotnie mniejsza u pacjentów poddanych terapii skojarzonej NAT+INF $\beta$  niż w grupie poddanych monoterapii interferonem (Tabela 24).

**Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności klinicznej natalizumabu w I linii leczenia SM (badanie AFFIRM: NAT vs PLC) i II linii leczenia SM po wystąpieniu  $\geq 1$  rzutu choroby po 12 mies. leczenia INF $\beta$  (badanie SENTINEL: NAT+INF $\beta$  vs PLC+INF $\beta$ ) - klinicznie istotne zmiany jakości życia wg kwestionariusza SF-36 - dane dychotomiczne**

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM – populacja ogólna										II linia leczenia SM - badanie SENTINEL – populacja SOT									
Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		KOMPONENT	Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	NNT; RD [95% CI] <sup>a</sup>	p	Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		KOMPONENT	Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	NNT; RD [95% CI] <sup>a</sup>	p
		NAT	PLC		NAT	PLC						NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$		NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$			
<b>Klinicznie istotna poprawa<sup>†</sup></b>																			
Rudick 2007	24	627	315	PCS <sup>c</sup>	25	17	1,64 [1,16; 2,31]	13 [8; 37]	IS <sup>b</sup>	Rudick 2007	24	589	582	PCS <sup>c</sup>	23	17	1,44 [1,08; 1,92]	17 [10; 77]	IS <sup>b,e</sup>
				MCS <sup>d</sup>	29	22	1,45 [1,05; 2,00]	15 [8; 84]	NS					MCS <sup>d</sup>	17	21	0,78 [0,58; 1,05]	NS; -0,04 [-0,08; 0,01]	NS
<b>Klinicznie istotne pogorszenie<sup>†</sup></b>																			

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM – populacja ogólna									II linia leczenia SM - badanie SENTINEL – populacja SOT										
Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Komp onent	Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	NNT; RD [95% CI] <sup>a</sup>	p	Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Komp onent	Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	NNT; RD [95% CI] <sup>a</sup>	p
		NAT	PLC		NAT	PLC						NAT+ INFβ	PLC+ INFβ		NAT+ INFβ	PLC+ INFβ			
Rudick 2007	24	627	315	PCS <sup>c</sup>	18	25	0,66 [0,47; 0,91]	15 [8; 72]	IS <sup>b</sup>	Rudick 2007	24	589	582	PCS <sup>c</sup>	17	22	0,71 [0,53; 0,96]	20 [11; 145]	IS <sup>b,e</sup>
				MCS <sup>d</sup>	18	22	0,76 [0,54; 1,06]	NS; -0,04 [-0,10; 0,01]	NS					MCS <sup>d</sup>	17	21	0,78 [0,58; 1,05]	NS; -0,04 [-0,08; 0,01]	NS

a) Wynik RD podawano, gdy NNT było NS; b) Na korzyść natalizumabu; c) PCS - Ogólne funkcjonowanie fizyczne (*physical component summary*); d) MCS – Ogólne funkcjonowanie psychiczne (*mental komponent summary*); e) wynik analizy z dostosowaniem do wartości wyjściowych; f) dla populacji SOT: klinicznie istotna zmiana, zdefiniowana jako zmiana wyniku o 5 (0,5) pkt

**Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności klinicznej natalizumabu w I linii leczenia SM (badanie AFFIRM: NAT vs PLC) i II linii leczenia SM po wystąpieniu ≥1 rzutu choroby po 12 mies. leczenia INFβ (badanie SENTINEL: NAT+INFβ vs PLC+INFβ) - jakość życia wg kwestionariusza SF-36 (dane ciągłe)**

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM – populacja ogólna								II linia leczenia SM - badanie SENTINEL – populacja SOT							
Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Średnia zmiana wyniku		MD [95% CI]	p	Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Średnia zmiana wyniku		MD [95% CI]	p
		NAT	PLC	NAT	PLC					NAT+ INFβ	PLC+ INFβ	NAT+ INFβ	PLC+ INFβ		
<b>Ogólne funkcjonowanie fizyczne</b>															
Rudick 2007	6	627	315	0,89	-0,41	1,30 [0,00; 2,60]	< 0,05	Rudick 2007	6	589	582	0,28	-0,23	ND	NS
	12			0,98	-0,95	1,93 [0,78; 3,08]	< 0,001		12			0,69	-0,29	0,98 [0,00; 1,96]	< 0,05
	24			0,67	-1,34	2,01 [0,48; 3,54]	< 0,01		24			1,03	-0,93	1,96 [0,79; 3,13]	< 0,001
<b>Ogólne funkcjonowanie psychiczne</b>															
Rudick 2007	6	627	315	1,08	-0,20	ND	NS	Rudick 2007	6	589	582	0,03	-1,04	ND	NS
	12			1,85	0,83	ND	NS		12			0,42	-0,25	ND	NS
	24			2,00	-0,53	2,53 [0,00; 5,06]	< 0,05		24			0,18	-0,96	ND	NS



**Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności klinicznej natalizumabu w I linii leczenia SM (badanie AFFIRM: NAT vs PLC) - jakość życia wg kwestionariusza SF-36 oraz w skali VAS**

Punkt końcowy		Populacja	Publikacja	Okres interw. [m-ce]	Liczba pacjentów		Średnia (SD)		MD [95%CI]	p
					NAT	PLC	NAT	PLC		
Wynik w skali SF-36	PCS	RES	Keiser 2009 (abstrakt konferencyjny)	24	148	61	1,6 (bd)	-2,2 (bd)	3,80 [0,62; 6,98]	<b>0,019</b>
	MCS						3,4 (bd)	-1,3 (bd)		
Wynik w skali VAS		ogólna	Rudick 2007	12	627	315	0,0 (bd)	-5,2 (bd)	5,20 [0,19; 10,21]	<b>0,042</b>
		RES	Keiser 2009 (abstrakt konferencyjny)	24	148	61	3,7 (bd)	-7,6 (bd)	11,30 [2,38; 20,22]	<b>0,013</b>

**W I linii leczenia**, w badaniu AFFIRM (Rudick 2007) dla **populacji ogólnej** wykazano, że po 24 miesiącach terapii natalizumab w porównaniu z placebo znamienne statystycznie zwiększał szansę klinicznie istotnej poprawy ogólnego funkcjonowania fizycznego i psychicznego wg kwestionariusza SF-36 (Tabela 26) oraz znamienne statystycznie mniej pacjentów leczonych natalizumabem niż placebo doświadczało klinicznie istotnego pogorszenia funkcji fizycznych (18% vs 25%) (Tabela 25). Poza tym we wszystkich punktach czasowych (6, 12, 24 mies.) wykazano poprawę jakości życia pacjentów leczonych natalizumabem, natomiast w grupie placebo raportowano pogorszenie lub mniejszą poprawę (Tabela 26). Stwierdzono przewagę NAT nad PLC w zakresie fizycznych i psychicznych komponentów kwestionariusza SF-36 (Tabela 26) oraz w skali VAS (Tabela 27).

W **populacji wyodrębnionej** retrospektywnie w badaniu AFFIRM (Keiser 2009 – abstrakt konferencyjny), u pacjentów z szybko postępującą chorobą, o wysokiej aktywności (**populacja RES**) wykazano istotną statystycznie przewagę natalizumabu nad placebo w dwuletnim okresie obserwacji objawiającą się lepszym funkcjonowaniem fizycznym i psychicznym wg kwestionariusza SF-36 oraz wg skali VAS (Tabela 27).

**W II linii leczenia**, w badaniu SENTINEL (Rudick 2007) dla populacji pacjentów, u których wystąpił  $\geq 1$  rzut choroby pomimo stosowania terapii interferonami przez 12 mies, otrzymujących **interferon beta** w terapii **skojarzonej z natalizumabem (populacja SOT)**, szansa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w zakresie funkcjonowania fizycznego (PCS) była istotnie statystycznie większa po 2 latach obserwacji w porównaniu z grupą placebo. Ponadto obserwowano znamienne statystycznie redukcję odsetka pacjentów z klinicznie istotnym pogorszeniem PCS oraz brak różnic istotnych statystycznie dla domeny funkcjonowania psychicznego (MCS) w grupie leczonych NAT+INF $\beta$  w porównaniu do PLC+INF $\beta$  (Tabela 25). Dodatkowo wykazano znamienne statystycznie przewagę terapii NAT+INF $\beta$  nad PLC+INF $\beta$  w odniesieniu do średniej zmiany wyników w domenach fizycznej kwestionariusza SF-36 (PCS) oraz brak różnic między interwencjami w zakresie domeny psychicznej MCS (Tabela 26).

Oprócz wyników analiz przedstawionych w powyższych tabelach AKL wnioskodawcy zawierała **wyniki z podziałem na subpopulacje** wyodrębnione na podstawie wieku, płci, statusu choroby wg EDSS, wyjściowej liczby rzutów SM oraz zmian w obrazie MRI. Wyniki wskazują, że **w I linii leczenia** NAT w porównaniu z PLC znamienne statystycznie **redukował ryzyko wystąpienia rzutu** oraz **zmniejszył ryzyko progresji** choroby **w większości** analizowanych **podgrupach** pacjentów, dodatkowo większe korzyści z terapii uzyskiwane są u pacjentów < 40 r.ż. Podobnie **w II linii leczenia**, wykazano, że dodanie natalizumabu do interferonu w porównaniu z monoterapią interferonem **zmniejsza ryzyko rzutu SM, zmniejsza ryzyko progresji** choroby wg EDSS oraz przyczynia się do **redukcji średniej liczby zmian demielinizacyjnych w większości** predefiniowanych **podgrupach** pacjentów.

## Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania pośredniego natalizumabu z aktywnymi komparatorami

Porównanie natalizumabu z aktywnymi komparatorami przeprowadzono **dwuetapowo**: zestawiono **wyniki** oceny **każdego** z leków **względem placebo** a następnie przeprowadzono **porównanie pośrednie** z dostosowaniem (**metodą MTC**). W niniejszym raporcie **przedstawiono wyniki porównania pośredniego**, które było możliwe dla następujących klinicznie istotnych punktów końcowych: średniej zmiany EDSS, odsetka pacjentów wolnych od rzutów oraz odsetka pacjentów z progresją niepełnosprawności utrwaloną przez co najmniej 12 tygodni. **Nie przeprowadzono w analizie wnioskodawcy porównania pośredniego** dla punktu końcowego związanego z obrazowaniem MRI z powodu różnic w sposobie raportowania danych (dobór analizowanych prób: ITT vs pacjenci po 24 mies. terapii; kierunek obserwacji: analiza prospektywna vs analiza post hoc; rodzaj uwzględnianych zmian: w badaniach dla jednego z komparatorów, fingolimodu, nie uwzględniano zmian uwidocznionych w ciągu 30 dni od wystąpienia rzutu SM) oraz odnośnie odsetka pacjentów wolnych od objawów choroby aktywnej (raportowany jedynie w badaniu AFFIRM dla technologii wnioskowanej).

**Tabela 28. Wyniki porównania pośredniego natalizumabu z aktywnymi komparatorami w odniesieniu do rzutów choroby po 24 mies. terapii (populacja ogólna, I linia leczenia)**

Punkt końcowy		OR/MD [95% CI]		
		NAT vs INFB	NAT vs FNG	NAT vs GA
Roczna częstość rzutów		BD	MD = -0,28 [-0,42; -0,14]	BD
Odsetek pacjentów	Bez rzutów (12 mies.)	OR = 1,46 [1,002; 2,14]	OR = 0,89 [0,60; 1,32]	OR = 1,76 [1,14; 2,72]
	Bez rzutów (24 mies.)	OR = 1,54 [1,05; 2,28]	OR = 1,08 [0,72; 1,60]	OR = 1,59 [1,06; 2,39]
	Z 1 rzutem	OR = 0,91 [0,44; 1,90]	BD	OR = 0,33 [0,06; 1,66]
	Z 2 rzutami	OR = 0,14 [0,05; 0,39]	BD	OR = 0,15 [0,02; 1,30]
	Z ≥ 3 rzutami	OR = 0,33 [0,16; 0,67]	BD	OR = 0,39 [0,17; 0,91]

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że natalizumab w porównaniu z fingolimodem cechuje się **korzystniejszym** wpływem na redukcję częstości rzutów (znamiennie statystycznie zmniejsza średnią roczną częstość rzutów), z kolei w porównaniu z interferonem i octanem glatirameru istotnie statystycznie **zwiększa szansę pozostania wolnym od rzutów** w 1- i 2-letnim horyzoncie czasowym.

**Tabela 29. Wyniki porównania pośredniego natalizumabu z aktywnymi komparatorami w odniesieniu do progresji SM wg EDSS po 24 mies. terapii (populacja ogólna, I linia leczenia)**

Punkt końcowy	OR/MD [95% CI]		
	NAT vs INFB	NAT vs FNG	NAT vs GA
Utrwalona progresja SM	OR = 0,76 [0,49; 1,20]	OR = 0,75 [0,47; 1,20]	OR = 0,83 [0,52; 1,33]
Średnia zmiana wyniku w skali EDSS	MD = -0,07 [-0,28; 0,14]	MD = -0,24 [-0,43; -0,05]	MD = -0,15 [-0,38; 0,08]

Porównanie pośrednie natalizumabu z aktywnymi komparatorami (FNG, INFB, GA) wskazuje na **brak** znamiennych statystycznie **różnic** w odniesieniu do **szansy wystąpienia utrwalonej progresji SM** w okresie 24 mies., natomiast **nasilenie choroby** mierzone średnią zmianą wyniku w skali EDSS w 2-letnim horyzoncie czasowym było istotnie statystycznie **niższe** u pacjentów stosujących NAT w porównaniu z FNG z kolei natalizumab nie różnił się znamiennie statystycznie od pozostałych opcji terapeutycznych (INFB i GA).

Dla populacji RES przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której przedstawiono dane dla NAT i FNG pochodzące z populacji RES, natomiast dla pozostałych komparatorów dane pochodziły z populacji ogólnych (brak danych dla subpopulacji RES).

**Tabela 30. Wyniki porównania pośredniego natalizumabu względem komparatorów w populacji RES**

Punkt końcowy	OR/MD [95% CI]		
	NAT vs INFB	NAT vs FNG	NAT vs GA
Roczna częstość rzutów <sup>a</sup>	MD = -0,90 [-1,65; -0,15]	MD = -0,68 [-1,45; 0,09]	BD
Odsetek pacjentów bez rzutów	OR = 3,92 [1,87; 8,23]	OR = 2,73 [1,30; 5,77] <sup>p</sup>	OR = 4,05 [1,91; 8,57]
Utrwalona progresja SM	OR = 0,59 [0,27; 1,30]	OR = 0,64 [0,17; 2,52]	OR = 0,64 [0,29; 1,44]

a) z uwagi na brak wystarczających danych do przeprowadzenia MTC analizę porównawczą w tym punkcie końcowym przeprowadzoną metodą Buchera;

b) wynik z populacji ogólnej, brak danych dla populacji RES

Na podstawie obserwacyjnego badania Lanzillo 2012 oceniano skuteczność NAT w II linii leczenia u pacjentów z RRMS nieskutecznie leczonych co najmniej jedną terapią immunomodulującą.

**Tabela 31. Wyniki porównania pośredniego natalizumabu względem komparatorów w populacji SOT**

Punkt końcowy	Liczba pacjentów	LMPCh (I linia leczenia)			NAT (II linia leczenia)		
		przed	po	p	przed	po	p
Roczna częstość rzutów <sup>a,b</sup>	50	1,26	1,06	0,1416	1,66	0,42	<0,0001
Brak rzutów SM		18%	38%	<b>0,058</b>	16%	70%	<0,001
Pacjenci z 1 rzutem SM		48%	34%	<b>0,058</b>	32%	20%	<0,001
Pacjenci z ≥2 rzutami SM		34%	28%	<b>0,058</b>	52%	10%	<0,001
Wynik EDSS <sup>c</sup>		2,82	3,07	<b>0,000</b>	4,07	4,07	NS
Brak zmian widocznych w obrazie MRI	20	65%	70%	BD	45%	85%	<b>0,046</b>
Liczba powiększonych zmian w obrazie MRI <sup>a</sup>		1,05	1,05	1,000	1,55	0,25	0,0658









a) Średnia; b) Na podstawie estymacji Kaplana-Meiera obserwowano istotny statystycznie trend wskazujący na przewagę terapii NAT nad LMPCh (p = 0,0149); c) Mediana.

Po roku terapii natalizumabem wykazano statystycznie istotne zmniejszenie rocznej częstości rzutów, zwiększenie odsetka pacjentów wolnych od rzutów, wzrost odsetka pacjentów wolnych od zmian widocznych w obrazach MRI oraz stabilizację wyniku EDSS.

## Wyniki analizy skuteczności praktycznej dla natalizumabu

Analizę skuteczności praktycznej przeprowadzono na podstawie materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (Biogen Idec) zawierających dane pochodzące z międzynarodowych programów oraz rejestrów oraz innych doniesień. Poniżej zaprezentowano zestawienie wyników skuteczności praktycznej u pacjentów leczonych natalizumabem.

**Tabela 32. Zestawienie wyników skuteczności praktycznej u pacjentów leczonych natalizumabem**

Źródło	Średnia roczna częstość rzutów		Średni wynik w skali EDSS		Choroba nieaktywna		
	Przed rozpoczęciem terapii NAT	Po rozpoczęciu u terapii NAT	Przed rozpoczęciem terapii NAT	Po rozpoczęciu terapii NAT	klinicznie	radiologicznie	Łącznie <sup>f</sup>
							
AFFIRM	1,5 <sup>e</sup>	0,23 <sup>e</sup>	bd	bd	64% <sup>e</sup>	58% <sup>e</sup>	37% <sup>e</sup>

a) średni okres obserwacji 44 tyg – 3 lata; b) średni okres obserwacji 44 tyg – 2 lata; c) rejestry: duński, szwajcarski, francuski, francuski TYSEDMUS, belgijski, włoski (AIFA), niemiecko-szwajcarski, szwedzki; d) średnia ważona obliczona na podstawie wyników poszczególnych rejestrów i programu; e) okres obserwacji – 2 lata; f) brak klinicznych i radiologicznych oznak choroby; g) TOP - obserwacyjny postmarketingowy program prowadzony w Europie, Australii i Kanadzie, którego celem jest ocena długoterminowego profilu bezpieczeństwa, w tym także neurologicznych działań niepożądanych w populacji docelowej wynoszącej 5000 pacjentów.

Wyniki skuteczności praktycznej dotyczą **pierwszej linii leczenia** i wydają się być **spójne** z wynikami uzyskanymi eksperymentalnie (AFFIRM). Wskazują na niską roczną częstość rzutów, stabilizację choroby wyrażoną wg skali EDSS oraz wyciszenie klinicznych i radiologicznych cech aktywności choroby.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla bezpośredniego porównania natalizumabu z placebo oraz pośredniego porównania z aktywnymi komparatorami: fingolimodem, interferonami beta (1a i 1b) oraz octanem glatirameru.

### Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego natalizumabu z placebo

**Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w I linii leczenia SM (badanie AFFIRM (Polman 2006): NAT vs PLC) i II linii leczenia SM po wystąpieniu  $\geq 1$  rzutu choroby po 12 mies. leczenia INF $\beta$  (badanie SENTINEL (Rudick 2007): NAT+INF $\beta$  vs PLC+INF $\beta$ ) - utrata z badania oraz działania niepożądane ogółem raportowane po 24 miesiącach terapii**

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM – populacja ogólna								Punkt końcowy	II linia leczenia SM - badanie SENTINEL – populacja SOT							
Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p		Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p
NAT	PLC	NAT	PLC						NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$	NAT+ INF $\beta$	PLC+ INF $\beta$				
627	315	8	11	0,75 [0,47; 1,18]	-0,03 [-0,07; 0,02]	NS	Bd	589	582	12	16	0,73 [0,52; 1,01]	-0,04 [-0,08; 0,001]	NS	bd	
		2	2	1,26 [0,48; 3,29]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	Bd			3	2	1,21 [0,59; 2,47]	0,005 [-0,01; 0,02]	NS	Bd	
		0,32 <sup>a</sup>	0	bd	bd	bd	Bd			0	0,34	bd	bd	bd	Bd	
	312	95	96	0,77 [0,39; 1,52]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	NS			Ogółem	>99	>99	0,81 [0,22; 3,03]	-0,002 [-0,01; 0,01]	NS	NS
		19	24	0,74 [0,53; 1,03]	-0,05 [-0,11; 0,01]	NS	0,06			Ciężkie	18	21	0,83 [0,62; 1,11]	-0,03 [-0,07; 0,02]	NS	0,23
		23	27	0,81 [0,59; 1,11]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NS	bd			Poważne	35	37	0,92 [0,72; 1,17]	-0,02 [-0,07; 0,04]	NS	bd
	315	6	4	1,50 [0,79; 2,86]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	bd			Skutkujące przerwaniem leczenia	8	7	1,14 [0,74; 1,77]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd

a) wykluczono związek zgonów z otrzymywaną terapią (przyczyny zgonów: 1 - nowotwór, 2 - zatrucie alkoholowe);

**Nie wykazano różnic istotnych statystycznie** ani w odniesieniu do odsetka pacjentów utraconych z badania leczonych natalizumabem w terapii **I rzutu**, ani pacjentów leczonych interferonem w skojarzeniu z natalizumabem w terapii **II rzutu SM**. W I linii leczenia raportowano **2 zgony** w grupie pacjentów leczonych NAT lub interferonem w skojarzeniu z placebo w II linii leczenia, **wykluczono** jednak **związek** tych zgonów z otrzymywaną terapią.

**Prawie wszyscy** pacjenci poddani leczeniu natalizumabem lub placebo w I linii leczenia, a także interferonem w skojarzeniu z natalizumabem w II lini leczenia i interferonem w skojarzeniu z placebo, **doświadczali działań niepożądanych**; natomiast **nie wykazano** jest **znamiennych statystycznie różnic** pomiędzy ocenianymi interwencjami dla działań niepożądanych raportowanych z jakiegokolwiek przyczyny, w tym ciężkich, poważnych i skutkujących przerwaniem leczenia.

**Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w I linii leczenia SM (badanie AFFIRM (Polman 2006): NAT vs PLC) i II linii leczenia SM po wystąpieniu ≥1 rzutu choroby po 12 mies. leczenia INFβ (badanie SENTINEL (Rudick 2007): NAT+INFβ vs PLC+INFβ) - działania niepożądane ogółem z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia raportowane po 24 miesiącach terapii**

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM – populacja ogólna								Działanie niepożądane	II linia leczenia SM - badanie SENTINEL – populacja SOT							
Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p		Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p
NAT	PLC	NAT	PLC						NAT+ INFβ	PLC+ INFβ	NAT+ INFβ	PLC+ INFβ				
								<b>Alergia sezonowa</b>	589	582	6	4	1,54 [0,90; 2,63]	0,02 [-0,00; 0,04]	NS	NS
627	312	7	5	1,40 [0,77; 2,52]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	0,291	<b>Angina</b>								
								<b>Bezsenność</b>	589	582	18	17	1,07 [0,79; 1,45]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	NS
								<b>Biegunka inaczej niezdiagnozowana</b>			19	16	1,15 [0,85; 1,54]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	NS
								<b>Ból brzucha inaczej niezdiagnozowany</b>			6	5	1,20 [0,73; 2,00]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	NS
449	221	3	1	2,14 [0,46; 9,98]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	0,405	<b>Brak miesiączki</b>								
627	312	38	33	1,24 [0,93; 1,65]	0,05 [-0,02; 0,11]	NS	0,137	<b>Ból głowy</b>	589	582	46	44	1,09 [0,86; 1,37]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS	NS
								<b>Ból mięśni</b>			13	10	1,36 [0,95; 1,95]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	NS
627	312	19	14	1,43 [0,98; 2,08]	0,05 [-0,00; 0,10]	NS	0,106	<b>Ból stawów</b>								
								<b>Ból w ramionach i nogach</b>	589	582	22	21	1,07 [0,81; 1,41]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	NS
								<b>Ból zatok</b>			5	3	1,72 [0,94; 3,17]	0,02 [-0,00; 0,04]	NS	NS
627	312	19	16	1,23 [0,85; 1,76]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	0,197	<b>Depresja</b>	589	582	21	18	1,21 [0,91; 1,62]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	NS
		3	1	3,22 [0,95; 10,96]	0,02 [0,00; 0,04]	48 [26; 290]	0,080	<b>Dreszcze</b>								

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM – populacja ogólna								Działanie niepożądane	II linia leczenia SM - badanie SENTINEL – populacja SOT								
Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p		Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	
NAT	PLC	NAT	PLC						NAT+	PLC+	NAT+	PLC+					
		3	3	1,05 [0,47; 2,35]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	0,566	589	582	5	3	1,72 [0,94; 3,17]	0,02 [-0,00; 0,04]	NS	NS		
		17	16	1,08 [0,75; 1,56]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	bd			17	15	1,16 [0,85; 1,59]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	NS		
		79	79	1,01 [0,72; 1,40]	0,001 [-0,05; 0,06]	NS	0,32			83	81	1,15 [0,86; 1,55]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	0,95		
		17	16	1,08 [0,75; 1,56]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	0,644										
		20	17	1,22 [0,85; 1,73]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	0,257										
		13	12	1,12 [0,74; 1,69]	0,01 [-0,03; 0,06]	NS	bd			589	582	17	18	0,93 [0,69; 1,26]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	bd
627	312	13	11	1,23 [0,80; 1,88]	0,02 [-0,02; 0,07]	NS	bd	18	19			1,17 [0,86; 1,59]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	bd		
		11	9	1,25 [0,79; 1,99]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	0,328										
449	211	10	6	1,70 [0,89; 3,22]	0,04 [-0,004; 0,08]	NS	0,133										
627	312	7	4	1,89 [0,98; 3,63]	0,03 [0,00; 0,06]	31[16; 404]	0,053										
																589	582
627	312	3	2	1,59 [0,63; 4,03]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	0,386										
																589	582
								589	582	12	8	<b>1,56 [1,06; 2,30]</b>	0,04 [0,01; 0,07]	25 [13; 184]	≤0,01		

I linia leczenia SM - badanie AFFIRM – populacja ogólna								Działanie niepożądane	II linia leczenia SM - badanie SENTINEL – populacja SOT							
Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p		Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p
NAT	PLC	NAT	PLC						NAT+ INFβ	PLC+ INFβ	NAT+ INFβ	PLC+ INFβ				
449	211	7	4	1,88 [0,85; 4,17]	0,03 [-0,004; 0,06]	NS	0,102	<b>Nieregularna lub bolesna miesiączka</b>								
								<b>Nudności</b>								
								<b>Objawy grypopodobne</b>								
								<b>Obrzęk obwodowy</b>								
627	312	3	3	1,05 [0,47; 2,35]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	0,895	589	582	17	15	1,16 [0,85; 1,59]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	NS	
		9	7	1,29 [0,77; 2,16]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	0,365			20	19	1,06 [0,80; 1,42]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	NS	
								<b>Omdlenia</b>								
								<b>Parcie na mocz</b>								
								<b>Przekrwienie zatok</b>								
								<b>Reakcje alergiczne</b>								
627	312	9	4	<b>2,45 [1,29; 4,64]</b>	0,05 [0,02; 0,08]	19[12; 50]	<b>0,012</b>	589	582	6	3	<b>2,10 [1,16; 3,79]</b>	0,03 [0,01; 0,05]	33[18; 148]	<b>≤0,01</b>	
								<b>Reakcje nadwrażliwości</b>								
								<b>Reakcje uogólnione po podaniu leku<sup>b</sup></b>								
627	312	24	18	<b>1,44 [1,02; 2,04]</b>	0,06 [0,01; 0,11]	16[8; 167]	<b>0,04</b>	589	582	2	<1	5,52 [1,22; 25,01]	0,02 [0,003; 0,03]	65[36; 301]	bd	
		5	3	1,75 [0,82; 3,73]	0,02 [-0,00; 0,05]	NS	0,169			24	20	1,26 [0,96; 1,67]	0,04 [-0,01; 0,09]	NS	0,11	
		4	2	2,12 [0,86; 5,22]	0,02 [-0,00; 0,04]	NS	0,090	<b>Świąd</b>								
		5	3	1,75 [0,82; 3,73]	0,02 [-0,00; 0,05]	NS	0,169	<b>Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej</b>								
		11	10	1,12 [0,72; 1,73]	0,01 [-0,03; 0,01]	NS	0,561	<b>Uczucie dyskomfortu w</b>								



I linia leczenia SM - badanie AFFIRM – populacja ogólna								Działanie niepożądane	II linia leczenia SM - badanie SENTINEL – populacja SOT								
Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p		Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów (%)		OR [95%CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	
NAT	PLC	NAT	PLC						NAT+	PLC+	INFβ	INFβ					
				1,75]	0,05]												
		13	15	0,85 [0,58; 1,25]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	bd			okolicach brzucha							
										Wirusowa infekcja gornych drog oddechowych							
										Wirusowa infekcja gornych drog oddechowych inaczej niezdiagnozowane							
								589	582	8	7	1,14 [0,74; 1,77]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	NS		
										Wymioty inaczej niezdiagnozowane							
		11	9	1,25 [0,79; 1,99]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	0,301										
		5	4	1,30 [0,66; 2,57]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	0,406										
		12	10	1,23 [0,79; 1,92]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	bd										
627	312	32	33	0,96 [0,72; 1,28]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS	bd										
										Zapalenie nosogardzieli							
										Zapalenie zatok inaczej niezdiagnozowane							
								589	582	7	4	<b>1,82 [1,08; 3,07]</b>	0,03 [0,00; 0,06]	33[17; 241]	<b>≤0,05</b>		
		6	5	1,19 [0,65; 2,18]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	0,779										
		27	21	<b>1,38 [0,99; 1,90]</b>	0,06 [0,00; 0,12]	17[8; 1106]	<b>0,048</b>										
										Zawroty głowy							
										Zmęczenie							

a) Dowlone zdarzenie niepożądane, które wystąpiły w ciągu 2 godz. od podania leku.

W I linii leczenia do **najczęstszych działań niepożądanych** ( $\geq 10\%$  w obu grupach pacjentów: NAT i PLC) należą: ból głowy, ból stawów, zmęczenie, uczucie dyskomfortu w okolicach brzucha, reakcje uogólnione po podaniu leku, infekcje ogółem, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, grypa, infekcja dróg oddechowych, infekcja dróg moczowych oraz depresja. **Istotnie statystycznie częściej** w grupie przyjmującej natalizumab niż w grupie placebo raportowano: zmęczenie, reakcje alergiczne oraz reakcje uogólnione po podaniu leku (AFFIRM).

W II linii leczenia do **najczęstszych działań niepożądanych** ( $\geq 10\%$  w obu grupach pacjentów: NAT+INF $\beta$  i PLC+INF $\beta$ ) należą: ból głowy, infekcje ogółem, zapalenie nosogardzieli, ból odczuwany w ramionach i nogach, reakcje uogólnione po podaniu leku, depresja, objawy grypopodobne, biegunka, nudności, ból mięśni, niepokój, bezsenność, zapalenie zatok, infekcje dróg moczowych oraz gornych dróg oddechowych, grypa, kaszel oraz nudności. W grupie poddanej terapii skojarzonej interferonu beta z natalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną raportowano **statystycznie istotną większą szansę** wystąpienia: niepokoju, zapalenia gardła, przekrwienia zatok i obrzęku obwodowego (SENTINEL).

W trakcie stosowania terapii **skojarzonej** NAT+INF $\beta$  odnotowano **2 przypadki PML**.

Oprócz wyników przedstawionych w powyższych tabelach AKL wnioskodawcy zawierała **ocenę wpływu** na zdarzenia **sercowo-naczyniowe** (wykazano **brak ryzyka powikłań kardiologicznych**) oraz **ciężkie działania** niepożądane (**rzadko obserwowane**, w obu grupach w większości przypadków  $< 1\%$  (AFFIRM)  $< 3\%$  (SENTINEL)).

### Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego natalizumabu z aktywnymi komparatorami

Porównanie pośrednie natalizumabu ze wszystkimi aktywnymi komparatorami (interferon beta, fingolimod, octan glatirameru) przeprowadzono dla utraty z badania ogółem, utraty z powodu działań niepożądanych oraz działań niepożądanych wykluczających dalszą terapię.

**Tabela 35. Wyniki porównania pośredniego natalizumabu z aktywnymi komparatorami w odniesieniu do utraty pacjentów z badania oraz działań niepożądanych po 24 mies. terapii**

Punkt końcowy	OR [95% CI]		
	NAT vs INFB	NAT vs FNG	NAT vs GA
Utrata z badania ogółem	0,79 [0,43; 1,48]	1,28 [0,71; 2,31]	0,62 [0,32; 1,18]
Utrata z badania z powodu AEs	0,25 [0,05; 1,13]	1,93 [0,56; 6,62]	0,21 [0,04; 1,21]
AEs prowadzące do przerwania terapii	0,31 [0,05; 1,88]	1,56 [0,68; 3,58]	0,37 [0,05; 2,54]

Wykazano **brak różnic** istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi technologiami w zakresie utraty z badania oraz szansy wystąpienia działań niepożądanych skutkujących przerwaniem przyjmowania leku.

#### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

##### Poniższe cytaty pochodzą z AKL Wnioskodawcy:

##### **Postępująca wieloogniskowa encefalopatia (PML)**

„Jednym z najgroźniejszych powikłań związanych z leczeniem natalizumabem jest postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML). W trakcie trwania badań klinicznych odnotowano 3 przypadki wystąpienia PML, w tym 2 przypadki u pacjentów ze zdiagnozowanym SM i 1 przypadek u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna. O przypadkach wystąpienia PML informowały agencje ds. leków FDA, EMA, URPLW MiPB. Doniesienia na temat wystąpienia przypadków oportunistycznej infekcji mózgu były przyczyną czasowego wycofania preparatu z obrotu w 2005 roku. Po ponownym dopuszczeniu preparatu na rynek (czerwiec 2006) do marca 2012 roku odnotowano 212 przypadków PML. Aktualnie szacowana częstość występowania PML wynosi 2,1 na 1000 osób. Spośród 212 zachorowań na PML w przypadku 22% odnotowano zgon będący następstwem zakażenia [Bloomgren 2012]. [REDACTED]”

[Materiały dostarczone przez Zamawiającego]  
Według danych z bazy EudraVigilance do chwili obecnej (tj. 25 czerwca 2012) wystąpiło 391 przypadków PML, jednak ze względu na brak informacji o liczbie pacjentów poddanych terapii natalizumabem, dane te nie pozwalają na oszacowanie współczynnika zapadalności [http://www.adrreports.eu/dashboards/20120605/product/TYSABRI.pdf ].  
(...)

Do chwili obecnej zidentyfikowano 3 główne czynniki mające bezpośredni związek z rozwojem PML, tj. dłuższy czas trwania terapii natalizumabem, wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych oraz obecność przeciwciał JCV. (...) Na podstawie analizy raportowanych przypadków wykazano, że ryzyko wystąpienia PML jest najniższe w czasie w pierwszych 12 miesięcy terapii (0,04 na 1000 osób) i rośnie po 2 latach terapii. Dla okresu interwencji wynoszącego od 37 do 48 miesięcy ryzyko to wynosiło 1,99 na 1000 osób [Bloomgren 2012].

Na podstawie danych z badań AFFIRM, TYGRIS-US, STRATYFY-1 oraz szwedzkiego rejestru SM, obecność przeciwciał skierowanych przeciwko JCV stwierdzono u około 55% pacjentów z SM. (...) Otrzymane wyniki w populacji ogólnej porównano z wynikami otrzymanymi dla 54 pacjentów z PML (grupa reprezentatywna dla 212 potwierdzonych przypadków PML). U wszystkich 54 pacjentów z PML stwierdzono obecność przeciwciał JCV oraz wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami ( $p < 0,001$ ), wskazując jako czynnik ryzyka rozwoju PML występowanie przeciwciał JCV [Bloomgren 2012].

(...) Oportunistyczne wirusowe zakażenie mózgu, jakim jest PML, zazwyczaj prowadzi do zgonu lub ciężkiego kalectwa. (...)

#### Programy Zarządzania Ryzykiem

Producent leku Tysabri zaprojektował i wdrożył plany zarządzania ryzykiem obejmujące nie tylko nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, ale także opracował metody ograniczające ryzyko oraz podjął działania umożliwiające wyjaśnienie, poznanie i scharakteryzowanie niewyjaśnionych kwestii bezpieczeństwa. Opracowane zostały materiały informacyjne przeznaczone zarówno dla pacjenta, jak i lekarza, oraz narzędzia edukacyjne (...) [Tysabri Online Education Program. <http://www.tapp.com.au/> ]

W programie zarządzania ryzykiem monitorowane są m.in. 3 główne kwestie dotyczące: liczby infuzji, reakcji nadwrażliwości oraz tworzenia się przeciwciał i rozwój PML. Głównym celem programu zarządzania ryzykiem jest promowanie podejmowania świadomych decyzji (uwzględniających stosunek korzyści do ryzyka) odnośnie stosowania natalizumabu, minimalizowanie ryzyka wstąpienia PML oraz zgonu lub niepełnosprawności będących następstwem rozwoju PML, oszacowanie współczynnika zapadalności na PML, określenie czynników ryzyka związanych z wystąpieniem PML oraz innych ciężkich infekcji oportunistycznych, a także ocena długoterminowego bezpieczeństwa [Iaffaldano 2009, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf) ]

W ramach planu zarządzania ryzykiem zostały uruchomione programy: TOUCH (...), TYGRIS (...), TOP (...), STRATA (...).”

#### Inne działania niepożądane

[Redacted content]

#### **ChPL Tysabri: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

W badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1617 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem przez maksymalnie 2 lata (placebo: 1135), działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 5,8% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 4,8%). W okresie 2 lat trwania badań działania niepożądane leku zgłosiło 43,5% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 39,6%).

W badaniach z kontrolą placebo u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem

w zalecanej dawce największą częstość działań niepożądanych stwierdzano dla: zawrotów głowy, nudności, pokrzywki i dreszczy związanych z infuzjami.

### **ChPL Tysabri: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### **Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).**

Stosowanie produktu TYSABRI wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia produktem TYSABRI. (...)

#### **PML a IRIS (zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej)**

Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych produktem TYSABRI po odstawieniu lub usunięciu produktu TYSABRI z ustroju (...)

#### **Inne zakażenie oportunistyczne**

Podczas stosowania produktu TYSABRI występowały inne zakażenia oportunistyczne, głównie u pacjentów z chorobą Crohna i z upośledzeniem odporności lub z istotną chorobą współistniejącą (...). Zakażenia oportunistyczne wykryto również u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których stosowano produkt TYSABRI w monoterapii (...).

#### **Nadwrażliwość**

Podawanie produktu TYSABRI wiązało się z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji systemowych. Reakcje te występowały zwykle w trakcie infuzji lub do 1 godziny po jej zakończeniu (...).

#### **Leczenie skojarzone lub podawanie leków immunosupresyjnych w przeszłości**

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu TYSABRI w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi nie została w pełni ustalona. Jednoczesne stosowanie tych leków z produktem TYSABRI może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, i z tego względu jest przeciwwskazane (...).

#### **Immunogenność**

Zaostrzenia choroby lub zdarzenia związane z infuzją produktu mogą wskazywać na rozwój przeciwciał przeciw natalizumabowi (...).

#### **Oddziaływania na wątrobę**

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontaniczne ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby (...)

### **Informacje odnalezione przez analityków:**

#### **Lanzilloo 2012 (dostęp jedynie do abstraktu)**

W retrospektywnym badaniu Lanzilloo 2012 (N=42) porównywano efektywność kliniczną natalizumabu oraz interferonu beta-1a s.c. (Rebif 44µg) stosowanego u pacjentów z RRSM przynajmniej przez kolejnych 12 m-cy. W obu grupach roczna częstość rzutu po 12 m-cach leczenia była niższa niż 12 m-cy przed rozpoczęciem terapii: NAT: 0,24 vs 1,50,  $p < 0,00001$ ; IFNβ-1a: 0,55 vs 1,10,  $p = 0,0006$ . Redukcja częstości rzutów była istotnie statystycznie wyższa w grupie przyjmującej natalizumab ( $p = 0,125$ ), podobnie redukcja postępu niepełnosprawności wg skali EDSS ( $p = 0,0018$ ). Po dwóch latach terapii otrzymano podobne wyniki. Po roku obserwacji częstość i liczba zmian w obrazie MRI zmniejszyła się w obu grupach, po dwóch latach liczba zmian była istotnie statystycznie niższa w grupie przyjmującej natalizumab ( $p = 0,008$ ).

#### **Portaccio 2012**

W prospektywnym, nierandomizowanym pilotażowym badaniu Portaccio 2012 porównywano efektywność kliniczną natalizumabu (N=12) oraz interferonu beta (N=14) pod względem wpływu na redukcję zmian poznawczych i atrofii mózgu u pacjentów z RRSM. Po okresie obserwacji wynoszącym średnio 1,5 roku wyniki testów neuropsychologicznych (Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests, BRBNT) wskazywały na mniejsze zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów przyjmujących natalizumab ( $0.7 \pm 0.7$

vs  $1.7 \pm 1.4$ ;  $p = 0.031$ ). Również procentowe zmiany w objętości mózgu (percentage brain volume change, PBVC) w grupie przyjmującej natalizumab były niższe niż w grupie przyjmującej IFN $\beta$  - różnica na granicy istotności statystycznej ( $-0.51 \pm 0.47\%$  vs  $-1.18 \pm 0.98\%$ ;  $p = 0.050$ ). Wyniki te sugerują potencjalnie korzystny wpływ terapii natalizumabem na funkcje poznawcze pacjentów z MS, być może wynikający z redukcji atrofii mózgu. Przy ich interpretacji należy jednak wziąć pod uwagę niewielką liczebność grup, krótki czas obserwacji oraz to, że pacjenci zrandonizowani do grupy przyjmującej natalizumabem mieli bardziej agresywną postać choroby, a przed rozpoczęciem terapii natalizumabem przyjmowali inne leczenie immunomodulujące, podczas gdy dla pacjentów przyjmujących IFN $\beta$  była to pierwsza linia leczenia

Przy stosowaniu leków immunomodulujących w leczeniu SM, należy zwrócić uwagę, że korzyści z leczenia mogą być niwelowane przez działania niepożądane prowadzące do nietolerancji lub przerwania leczenia oraz ryzyko rozwoju chorób współistniejących, które czasami mogą być poważniejsze niż stwardnienie rozsiane jako takie (Freedman 2012). Przykładem takiego leku jest natalizumab, środek wysoce skuteczny w kontrolowaniu stanu zapalnego i rzutów choroby, który został jednak zdegradowany do drugiej linii leczenia ze względu na zwiększanie ryzyka rozwoju **postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML)**. PML jest wyniszczającą chorobą ośrodkowego układu nerwowego powodowaną przez wirusa JC, która w większości przypadków doprowadza pacjenta do gorszego stanu niż samo stwardnienie rozsiane lub co gorsza prowadzi do śmierci pacjenta. W celu minimalizacji ryzyka rozwoju PML u pacjentów przyjmujących natalizumab stosuje się specjalną strategię polegającą na selekcji pacjentów pod względem obecności przeciwciał przeciwko wirusowi JC, wcześniejszej ekspozycji na środki immunosupresyjne oraz najważniejszego czynnika ryzyka - stosowania leczenia powyżej 24 miesięcy. Według danych post-marketingowych podmiotu odpowiedzialnego pochodzących z 2012 roku, na blisko 100 000 pacjentów z MS stosujących natalizumab, odnotowano 264 potwierdzone przypadki PML (wartość ta prawdopodobnie jest niedoszacowana ze względu na to, że nie wszystkie przypadki są raportowane lub prawidłowo zdiagnozowane), z czego 22% pacjentów zmarło. Należy zwrócić uwagę, że szczyt zachorowalności na PML występuje po 2 latach leczenia (5,16/ 1000 leczonych pacjentów).

Monitorowanie obecności przeciwciał przeciwko wirusowi JC we krwi obwodowej w celu zapobiegania rozwojowi PML niesie ze sobą pewne ograniczenia, gdyż w blisko 2,7% przypadków otrzymuje się wyniki fałszywie negatywne i u podobnego odsetka pacjentów w ciągu roku można zaobserwować spontaniczne przejście ze stanu seronegatywnego do seropozytywnego (Freedman 2012). Być może dodatkowe korzyści mogłoby przynieść monitorowanie obecności przeciwciał również w moczu, jednakże wartość predykcyjna monitorowania poziomu przeciwciał przeciwko wirusowi JC dla określania ryzyka wystąpienia PML wymaga dalszych badań (Zahednasab 2012, Trampe 2012, Outteryck 2012).

Dodatkowym ryzykiem związanym ze stosowaniem natalizumabu jest tendencja **do pogorszenia się choroby po zaprzestaniu leczenia** (Freedman 2012). Odnotowano przypadek wystąpienia gwałtownego nawrotu choroby prowadzącego do zgonu 3 miesiące po zaprzestaniu terapii natalizumabem (Rigau 2012).

Po przerwaniu leczenia ze względu na PML, często obserwuje się wystąpienie **zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS)** prowadzącego do poważnych powikłań a nawet zgonu (Freedman 2012, Gheuens 2012, Marousi 2012). Pogorszenie się przebiegu stwardnienia rozsianego i wystąpienie IRIS jest obserwowane po zaprzestaniu leczenia natalizumabem nawet, gdy u pacjentów nie występuje PML (Rigau 2012).

U pacjentów przyjmujących natalizumab odnotowano przypadki **poważnych powikłań hematologicznych**: ostrej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej i pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) (Midaglia 2012).

U pacjentów z SM przyjmujących natalizumab odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia **autoimmunologicznego zapalenia wątroby** (Martinez-Lapiscina 2012).

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

**Analiza kliniczna** przedstawiona przez wnioskodawcę jest **zgodna z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych**. Do analizy głównej wnioskodawcy włączono **16** pierwotnych badań z randomizacją. **Dwa** badania bezpośrednio porównywały natalizumab z placebo: **jedno** w monoterapii (AFFIRM, 5/5 pkt w skali Jadad) i **jedno** w skojarzeniu z interferonem beta 1a (SENTINEL, 5/5 pkt w skali Jadad) **Tabela 14**. Pozostałe **14** badań RCT włączonych do analizy głównej wykorzystano dla porównania pośredniego

natalizumabu z fingolimodem, interferonami beta (bez rozróżnienia na interferon beta 1a i 1b) i octanem glatirameru: **2** badania RCT dla FNG: FNG vs PLC (FREEDOMS, 4/5), FNG vs INFβ (TRANSFORMS, 5/5 pkt), **6** badań RCT INFβ vs PLC (Knobler 1993, 4/5 pkt; IMPROVE, 4/5 pkt; INFB MS, 3/5 pkt; MSCRG, 3/5 pkt; PRISMS, 4/5 pkt; Wroe 2005, 4/5 pkt), **3** badania RCT INFβ vs GA (BEYOND, 3/5 pkt; REGARD, 3/5 pkt; Calabrese 2012, 2/5 pkt), **3** badania RCT GA vs PLC (Bornstein 1987, 3/5 pkt; Comi 2001, 5/5 pkt; Johnson 1995, 2/5 pkt).

Badania dotyczące skuteczności **praktycznej** przeprowadzono na podstawie materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (Biogen Idec) zawierających dane pochodzące z międzynarodowych programów oraz rejestrów.

### **Kluczowe wyniki w zakresie skuteczności klinicznej natalizumabu**

W badaniach randomizowanych, w 2-letnim horyzoncie czasowym, w **porównaniu bezpośrednim**, wykazano przewagę natalizumabu nad placebo pod względem najistotniejszych punktów końcowych:

#### **•ryzyko wystąpienia rzutu choroby**

##### ○roczny wskaźnik rzutu (średnia):

- AFFIRM: 0,23 (NAT) vs 0,73 (PLC),  $MD_{95\%CI} = -0,50 [-0,63; -0,37]$ ,  $p < 0,001$  (**I linia leczenia, populacja ogólna** pacjentów z różnym stopniem aktywności SM);
- AFFIRM: 0,28 (NAT) vs 1,46 (PLC),  $MD_{95\%CI} = -1,18 [-1,88; -0,48]$ ,  $p < 0,001$  (**I linia leczenia, wyodrębniona retrospektywnie populacja pacjentów z szybko postępującą chorobą, o wysokiej aktywności – populacja RES**);
- SENTINEL: 0,34 (NAT+INFβ) vs 0,75 (PLC+ INFβ),  $MD_{95\%CI} = -0,41 [-0,51; -0,31]$ ,  $p = 0,001$  (**II linia leczenia, populacja pacjentów, u których doszło do co najmniej jednego rzutu choroby pomimo stosowania terapii interferonami przez 12 mies – populacja SOT**);

##### ○niewystąpienie rzutu (% pacj.):

- AFFIRM: 72 (NAT) vs 46 (PLC),  $OR_{95\%CI} = 3,04 [2,29; 4,03]$ ,  $RD_{95\%CI} = 0,26 [0,20; 0,33]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 4 [4; 6]$ ,  $p < 0,001$  (**I linia leczenia, populacja ogólna**);
- AFFIRM: 68 (NAT) vs 23 (PLC),  $OR_{95\%CI} = 7,21 [3,62; 14,38]$ ,  $RD_{95\%CI} = 0,46 [0,33; 0,59]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 3 [2; 4]$ ,  $p < 0,001$  (**I linia leczenia, populacja RES**);
- SENTINEL: 61 (NAT+INFβ) vs 37 (PLC+INFβ),  $OR_{95\%CI} = 2,63 [2,07; 3,32]$ ,  $RD_{95\%CI} = 0,24 [0,18; 0,29]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 5 [4; 6]$ ,  $p < 0,001$  (**II linia leczenia, populacja SOT**);

#### **•progresja choroby w skali EDSS:**

##### ○całkowita zmiana wyniku EDSS (średnia)

- AFFIRM: 0,04 (NAT) vs 0,41 (PLC),  $MD_{95\%CI} = -0,37 [-0,52; -0,22]$ ,  $p < 0,001$  (**I linia leczenia, populacja ogólna**); **brak danych dla populacji RES**;
- SENTINEL: 0,15 (NAT+INFβ) vs 0,30 (PLC+INFβ),  $MD_{95\%CI} = -0,15 [-0,27; -0,03]$ ,  $p = 0,011$  (**II linia leczenia, populacja SOT**);

##### ○utrwalona progresja SM utrzymująca się przez 12 tygodni (% pacj.):

- AFFIRM: 17 (NAT) vs 29 (PLC),  $OR_{95\%CI} = 0,51 [0,37; 0,70]$ ,  $RD_{95\%CI} = -0,12 [-0,18; -0,06]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 9 [6; 17]$ ,  $p < 0,001$  (**I linia leczenia, populacja ogólna**);
- AFFIRM: 14 (NAT) vs 29 (PLC),  $OR_{95\%CI} = 0,40 [0,19; 0,81]$ ,  $RD_{95\%CI} = -0,15 [-0,28; -0,03]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 7 [4; 39]$ ,  $p = 0,029$  (**I linia leczenia, populacja RES**);
- SENTINEL: 23 (NAT+INFβ) vs 29 (PLC+INFβ),  $OR_{95\%CI} = 0,74 [0,57; 0,96]$ ,  $RD_{95\%CI} = -0,06 [-0,11; -0,01]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 18 [10; 130]$ ,  $p = 0,02$  (**II linia leczenia, populacja SOT**);

##### ○nieaktywne SM z uwzględnieniem progresji wg EDSS utrzymującej się przez 24 tygodnie (% pacj.)

- AFFIRM: 38 (NAT) vs 8 (PLC),  $OR_{95\%CI} = 6,70 [4,31; 10,41]$ ,  $RD_{95\%CI} = 0,29 [0,24; 0,34]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 4 [3; 5]$ ,  $p < 0,0001$  (**I linia leczenia, populacja ogólna**);
- AFFIRM: 27 (NAT) vs 2 (PLC),  $OR_{95\%CI} = 21,89 [2,93; 163,34]$ ,  $RD_{95\%CI} = 0,26 [0,18; 0,34]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 4 [3; 6]$ ,  $p < 0,0001$  (**I linia leczenia, populacja RES**);
- brak danych dla II linii leczenia (populacja SOT).**

Stosowanie NAT zamiast PLC we **wszystkich** ocenianych **populacjach** wiąże się również z istotną statystycznie redukcją wystąpienia nowych i/lub powiększających się zmian demielinizacyjnych widocznych w obrazach MRI oraz **poprawą jakości życia** mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-36 i VAS (dla populacji RES dane dostępne z abstraktu konferencyjnego).

W 2-letnim horyzoncie czasowym, w **porównaniu bezpośrednim**, wykazano **przewagę** natalizumabu nad aktywnymi komparatorami dla populacji ogólnej (fingolimod FNG, interferon beta INFβ, octan glatirameru GA) pod względem redukcji częstości rzutów, natomiast pod względem wpływu na progresję choroby uzyskane wyniki są niejednoznaczne: średnia zmiana EDSS w trakcie terapii NAT była niższa niż w trakcie terapii FNG, ale nie różniła istotnie statystycznie od pozostałych interwencji (INFβ i GA). W przypadku NAT i FNG wykazano istotnie statystycznie zwiększenie odsetka pacjentów wolnych od objawów choroby aktywnej, natomiast dla pozostałych opcji terapeutycznych (INFβ, GA) ten punkt końcowy nie był raportowany. Według

analizy wnioskodawcy, dane z badań obserwacyjnych wskazują, że wzajemne różnice pomiędzy efektywnością NAT i komparatorów obserwowane w porównaniu pośrednim dla populacji ogólnej, będą również utrzymywać się u pacjentów z wysoką aktywnością choroby, czyli w podgrupie uprzednio nieskutecznie leczonej innymi lekami immunomodulującymi (SOT), jak również w podgrupie z szybko postępującą postacią choroby (RES).

#### **Wyniki w zakresie skuteczności praktycznej natalizumabu**

Wyniki skuteczności praktycznej dotyczą **pierwszej linii leczenia** i wydają się być **spójne** z wynikami uzyskanymi eksperymentalnie (AFFIRM). Wskazują na niską roczną częstość rzutów, stabilizację choroby wyrażoną wg skali EDSS oraz wyciszenie klinicznych i radiologicznych cech aktywności choroby. Brak wyników skuteczności praktycznej dla II linii leczenia natalizumabem.

#### **Wyniki w zakresie bezpieczeństwa stosowania natalizumabu**

Na podstawie bezpośredniego porównania natalizumabu z placebo, nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami odnośnie utraty z badania ogółem, a także z powodu wystąpienia działań niepożądanych (AEs) oraz szansy wystąpienia ciężkich AEs. Jednocześnie szczegółowa analiza bezpieczeństwa wskazała, że monoterapia NAT zwiększała częstość występowania: zmęczenia, reakcji alergicznych, reakcji uogólnionych po podaniu leku, dreszczy, infekcji pochwy oraz infekcji skóry. W I linii leczenia raportowano 2 zgony w grupie pacjentów leczonych NAT lub interferonem w skojarzeniu z placebo w II linii leczenia, wykluczono jednak związek tych zgonów z otrzymywaną terapią. W trakcie stosowania terapii skojarzonej NAT+INFβ odnotowano 2 przypadki PML.

Na podstawie porównania pośredniego z aktywnymi komparatorami, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów utraconych z badania z jakiegokolwiek przyczyny, jak również z powodu AEs.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

**Tabela 36. Opublikowane analizy ekonomiczne**

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<b>Earnshaw 2009</b>	USA	GA, NAT, BSC	Analiza kosztów-użyteczności; perspektywa społeczna i systemu opieki zdrowotnej; populacja RRSM, dożywni horyzont czasowy.	<b>Inkrementalne koszty wyniosły:</b> 496 222 \$/QALY dla porównania GA i BSC; 6 062 284 \$/QALY dla porównania NAT i BSC; GA dominuje NAT.
<b>Chiao 2009</b>	USA	NAT, IFNB-1a, IFNB-1b, GA	Analiza kosztów-efektywności; perspektywa płatnika; Nawrotowe formy SM; dwuletni horyzont czasowy; Model oparty na wynikach badań klinicznych.	<b>Koszt inkrementalny uniknięcia rzutu:</b> NAT vs. IFNB-1a IM 23 029 \$; NAT vs. IFNB-1b 24 452 \$; NAT vs. GA 20 671 \$; NAT vs. IFNB-1a 20 403 \$; <b>Liczba rzutów unikniętych:</b> NAT 1,27; IFNB-1a IM 0,61; IFNB-1b 0,65; GA 0,55; INFB-1a SC 0,61
<b>O'Day 2011</b>	USA	NAT, FNG	Analiza kosztów-efektywności; perspektywa płatnika; Nawrotowe formy SM; dwuletni horyzont czasowy; Model oparty na wynikach badań klinicznych dotyczących skuteczności rozpatrywanych leków.	<b>NAT tańszy o 12 287 \$ i bardziej efektywny</b> (pozwala uniknąć o 0,15 rzutów więcej), niż FNG NAT: Całkowity koszt terapii: 86 461 \$ Liczba rzutów unikniętych 0,74 FNG: Całkowity koszt terapii: 98 748 \$ Liczba rzutów unikniętych 0,59

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Holmoy 2008	Anglia	NAT, INFB, GA, Brak terapii	Analiza kosztów-użyteczności; model Markova; 20-letni horyzont czasowy; Populacja RES i SOT	<b>Inkrementalny koszt terapii wyniósł:</b> <b>RES:</b> 36 000 £ /QALY dla porównania NAT i INFB; 36 500 £ /QALY dla porównania NAT i GA; 46 500 £ /QALY dla porównania NAT i braku terapii. <b>SOT:</b> 58 100 £ /QALY dla porównania NAT i INFB; 60 000 £ /QALY dla porównania NAT i GA; 76 000 £ /QALY dla porównania NAT i braku terapii.
	Irlandia	NAT, IFNB, GA	Analiza kosztów-użyteczności; model Markova; 20-letni horyzont czasowy; Populacja RES i SOT	<b>Perspektywa społeczna:</b> <b>RES:</b> NAT dominuje <b>SOT:</b> 4 400 €/QALY dla porównania NAT i IFNB, GA był zdominowany przez NAT <b>Perspektywa systemu opieki zdrowotnej:</b> <b>RES:</b> 30 600 €/QALY dla porównania NAT i INFB 27 100 €/QALY dla porównania NAT i GA <b>SOT:</b> 39 800 €/QALY dla porównania NAT i IFNB
	Norwegia	NAT, DMT, Brak terapii	Analiza kosztów-użyteczności; model Markova; 20-letni horyzont czasowy; Populacja RRSM	<b>Inkrementalny koszt terapii wyniósł:</b> 53 320 €/QALY dla porównania NAT i DMT; 14 987 €/QALY dla porównania NAT i braku terapii.
Giani 2008	Anglia	NAT, IFNB, GA, BSC	Analiza kosztów-użyteczności; model Markova; 30-letni horyzont czasowy; Populacja RRSM z bardzo aktywną postacią	NAT był bardziej efektywny kosztowo. <b>Inkrementalny koszt na QALY wyniósł:</b> 2300 £ /QALY dla porównania NAT i IFNB; 2000 £ /QALY dla porównania NAT i GA; 8200 £ /QALY dla porównania NAT i BSC
Kobelt 2008	Szwecja	NAT, DMT, IFNB-1a, IFNB-1b, GA	Analiza kosztów-użyteczności; model Markova; 20-letni horyzont czasowy; Populacja chorych na SM	<b>NAT dominuje pozostałe terapie.</b> Jest tańszy o 3 830 € i ma wyższą liczbę QALY o 0,34. Gdy brano pod uwagę wyłącznie koszty systemu ochrony zdrowia cena za jedno QALY wyniosła 38 148 €.

DMT – ang. *Disease modifying treatment* (Terapie modyfikujące przebieg choroby);

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem AE wnioskodawcy była ocena opłacalności produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) w grupie dorosłych pacjentów ( $\geq 18$  r. ż.) wcześniej nie leczonych, z szybko postępującą postacią SM (populacja RES) oraz dorosłych pacjentów nie odpowiadających na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby (populacja SOT) w warunkach polskich.

##### Technika analityczna

Autorzy AE wnioskodawcy wykonali analizę kosztów-użyteczności w celu porównania stosowania natalizumabu i komparatorów. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o kohortowy model Markova, zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju stwardnienia rozsianego. Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwoliło wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

Dodatkowo z powodu zachodzenia okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku dla populacji SOT wnioskodawca wykonał



## Porównywane interwencje

W celu przeprowadzenia analizy porównywano natalizumab z następującymi komparatorami stosowanymi w monoterapii:

- interferon-beta-1a (INFβ-1a);
- interferon-beta-1b (INFβ-1b);
- octan glatirameru (GA);
- fingolimod (FA);
- najlepsze dostępne leczenie objawowe (BSC), przyjęto koszty i efekty zdrowotne tożsame z naturalnym przebiegiem choroby. Założono, że koszty tego leczenia nie będą różnicować porównywanych interwencji.

Jako, że rozpatrywano dwie docelowe grupy pacjentów: **RES** (I linia leczenia – pacjenci wcześniej nie leczeni, z szybko postępującą postacią SM) oraz **SOT** (II/III linia leczenia – pacjenci nie odpowiadający na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby), przyjęto założenie, że komparatorami dla populacji RES są interferony oraz fingolimod, natomiast dla populacji SOT octan glatirameru, fingolimod oraz najlepsze dostępne leczenie objawowe.

### Komentarz Analityka AOTM:

Produkt leczniczy Gilenya (fingolimod) zgodnie z **projektem Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.** (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=031295>) znalazł się na liście leków refundowanych. Zgodnie z treścią programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G.35)” refundacja FNG będzie odnosić się do pacjentów, u których stwierdzi się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta (populacja SOT – II linia leczenia), więc przyjęcie FNG jako komparatora w populacji RES wydaje się nieprawidłowe, natomiast FNG staje się tym samym najlepszym komparatorem w populacji SOT.

Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 października 2012 roku o sprostowaniu błędów w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 października w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2012&act=77>) octan glatirameru może być stosowany w I linii leczenia (usunięto zapis dotyczący możliwości rozpoczęcia leczenia w przypadku wystąpienia pierwotnych przeciwwskazań do stosowania interferonów beta lub w przypadku nietolerancji lub po niepowodzeniu leczenia interferonem beta) i powinien być uwzględniony jako komparator w populacji RES.

Poniższa tabela przedstawia dawkowanie, sposób oraz częstotliwość podawania porównywanych technologii (przyjęte na podstawie proponowanego dla natalizumabu programu lekowego, istniejącego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” oraz ChPL).

**Tabela 37. Zestawienie sposobu, częstotliwości oraz dawkowania porównywanych technologii**

Interwencja	Sposób podania	Dawka na podanie	Częstotliwość podawania
Natalizumab			
INFB-1a – Rebif	Podskórne	44 µg	3x / tydzień
INFB-1a – Avonex	Domięśniowe	30 µg	3x / tydzień
INFB-1b – Betaferon, Extavia	Podskórne	250 µg	Co 2. dzień
Octan glatirameru – Copaxone	Podskórne	20 mg	1x / dzień
Fingolimod – Gilenya	Doustne	0,5 mg	1x / dzień

## Perspektywa

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili analizę z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy społecznej.

## Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 60-letnim horyzoncie czasowym, który według autorów AE wnioskodawcy można utożsamiać z horyzontem dożywnym.

## Dyskontowanie

W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy przyjęto wartość stopy dyskontowej na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

## Koszty

Uwzględniono koszty ocenianych leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia rzutów choroby i koszty bezpośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności. W przypadku pacjentów leczonych natalizumabem uwzględniono ponadto koszty leczenia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML). Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych (z wyjątkiem PML). Koszty leków (IFNB i GA), ich podania i monitorowania terapii przyjęto zgodnie z obowiązującą w lipcu 2012 wyceną substancji czynnych finansowanych w ramach PL (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=20309>).

Cenę natalizumabu uzyskano od Zamawiającego (██████████). Cenę fingolimodu oszacowano na podstawie ceny uwzględnionej w analizie ekonomicznej opublikowanej na stronie NICE (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12170/55812/55812.pdf>), polskich doniesień prasowych (<http://www.sluzbazdrowia.com.pl/news.php?nid=11280417>; [http://www.symphoniaserc.pl/files/20120326\\_0858/Postanowienie\\_sadu\\_okregowego\\_w\\_sprawie\\_Gileny.pdf](http://www.symphoniaserc.pl/files/20120326_0858/Postanowienie_sadu_okregowego_w_sprawie_Gileny.pdf);) oraz przetargu na zakup leku ([http://www.usk.umed.lodz.pl/zpdoc/173\\_2012\\_ogl\\_o\\_zam\\_65667.pdf](http://www.usk.umed.lodz.pl/zpdoc/173_2012_ogl_o_zam_65667.pdf); [http://www.usk.umed.lodz.pl/zpdoc/173\\_2012\\_WYNIKI.pdf](http://www.usk.umed.lodz.pl/zpdoc/173_2012_WYNIKI.pdf)). Jako koszt leczenia rzutu przyjęto koszt hospitalizacji poniżej 17 dni dla grupy JGP A36 „Choroby demielinizacyjne”. Koszty bezpośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności oszacowano (uwzględniając m.in. koszty rehabilitacji, hospitalizacji, koszty wizyt ambulatoryjnych, koszty wizyt domowych, koszty leków dodatkowych – oxybutynin, baclofen, steroidy; koszty pomocy pielęgniarki opieki długoterminowej oraz koszty transportu):

- z perspektywy płatnika publicznego na podstawie publikacji Orlewska 2005, przyporządkowując do zużycia zasobów odpowiednie koszty jednostkowe;
- z perspektywy pacjentów na podstawie publikacji Orlewska 2005, aktualizując dane z publikacji o wskaźnik cen towarów i usług (inflacja);
- z perspektywy społecznej na podstawie badania COMS – Blahova 2011, przyporządkowując do zużycia zasobów polskie koszty jednostkowe.

N Koszty stanu PML wyznaczono biorąc pod uwagę stopień niepełnosprawności pacjentów przeżywających infekcję oraz odpowiednie koszty bezpośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności (jako średni koszt ważony odsetkami pacjentów w poszczególnych stopniach niepełnosprawności).

Poniższe tabele przedstawiają wartości poszczególnych kosztów przyjęte w analizie wnioskodawcy.

Tabela 38. Roczne koszty terapii na jednego pacjenta

Interwencja	Roczny koszt
<b>Koszty leków</b>	
NAT	██████████
INFB	41 751 PLN
GA	37 686 PLN
FNG	101 435 PLN
<b>Koszty podania leków</b>	
NAT	██████████
INFB	1 357 PLN
FNG	1 357 PLN
GA	1 357 PLN
<b>Koszty monitorowania terapii</b>	

<b>NAT</b>	
<b>INFB</b>	1 248 PLN
<b>FNG</b>	1 248 PLN
<b>GA</b>	1 248 PLN

**Tabela 39. Koszty roczne bezpośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności EDSS na jednego pacjenta**

Perspektywa	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
<b>NFZ</b>	0 PLN	1 188 PLN	2 146 PLN	3 104 PLN	4 061 PLN	5 019 PLN	5 977 PLN	6 935 PLN	7 893 PLN	8 851 PLN
<b>NFZ + pacjent</b>	0 PLN	8 340 PLN	10 024 PLN	11 708 PLN	13 390 PLN	15 074 PLN	16 757 PLN	18 441 PLN	20 125 PLN	21 808 PLN
<b>Spółeczna</b>	2 418 PLN	2 907 PLN	3 562 PLN	4 762 PLN	5 778 PLN	5 738 PLN	9 448 PLN	26 954 PLN	38 685 PLN	54 915 PLN

**Tabela 40. Koszty pośrednie uwzględnione w analizie z perspektywy społecznej na jednego pacjenta**

Kategoria	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
<b>Wcześniejsza emerytura</b>	3 415 PLN	4 644 PLN	10 920 PLN	24 667 PLN	34 481 PLN	35 862 PLN	37 131 PLN	39 807 PLN	39 072 PLN	44 400 PLN
<b>Zwolnienia lekarskie</b>	341 PLN	1 983 PLN	2 224 PLN	2 042 PLN	912 PLN	1 906 PLN	937 PLN	74 PLN	0 PLN	0 PLN
<b>Opieka nieformalna</b>	0 PLN	321 PLN	296 PLN	899 PLN	2 106 PLN	3 180 PLN	5 438 PLN	9 941 PLN	10 558 PLN	10 530 PLN
<b>Łącznie</b>	<b>3 756 PLN</b>	<b>6 948 PLN</b>	<b>13 440 PLN</b>	<b>27 608 PLN</b>	<b>37 499 PLN</b>	<b>40 948 PLN</b>	<b>43 505 PLN</b>	<b>49 822 PLN</b>	<b>49 630 PLN</b>	<b>54 930 PLN</b>

**Tabela 41. Koszty roczne pacjentów z PML na jednego pacjenta**

Perspektywa	Sredni koszt
<b>NFZ</b>	
<b>NFZ + pacjent</b>	
<b>Spółeczna</b>	

### **Komentarz analityka AOTM:**

Autorzy AE wnioskodawcy nie przedstawili kosztów leczenia PML w perspektywie społecznej, zaprezentowane powyżej koszty pochodzą z arkusza kalkulacyjnego.

Jako koszt leczenia rzutu choroby przyjęto 3 640 PLN na jednego pacjenta.

### **Komentarz analityka AOTM:**

Wnioskodawca przyjął w modelu cenę hurtową brutto (przyjmując wysokość marży hurtowej 6%) za jedno opakowanie fingolimodu na poziomie 7 776 PLN (cena zbytu netto 6 792 PLN), natomiast cena z wykazu leków refundowanych produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) wynosi 7 784,64 PLN (cena zbytu netto 6 800 PLN, marża hurtowa na poziomie 6%). Z powodu na tak małą rozbieżność cen (różnica 0,12%) analitycy AOTM nie przeprowadzali obliczeń własnych.

### **Model**

Autorzy AE wnioskodawcy wykorzystali zbudowany na potrzeby niniejszej analizy kohortowy model Markowa, stworzony w aplikacji Microsoft Excel z wykorzystaniem języka programowania VBA. Przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 rok, ale uwzględniono korektę do połowy cyklu. Stany modelu zostały określone na podstawie oceny niepełnosprawności w skali EDSS. W chwili rozpoczęcia symulacji pacjenci mogą znajdować się w stanach EDSS 0–6, jedynie w postaci RRSM. W zależności od sposobu leczenia oraz wybranej populacji pacjentów (RES/SOT) przypisane zostają dane dotyczące przebiegu SM (prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami EDSS oraz średnia ilość rzutów występująca w ciągu roku). Dopuszcza się zarówno możliwość progresji, poprawy (wyłącznie u pacjentów z postacią RRSM), jak i utrzymania obecnego poziomu niepełnosprawności, postać rzutowo-remisyjna SM

może przekształcić się w postać wtórnie postępującą (SPSM). Tempo progresji u pacjentów stosujących leki jest modyfikowane za pomocą współczynników ryzyka względnego określających wpływ interwencji na przebieg choroby. W każdym cyklu modelu pewien odsetek pacjentów może przerwać terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów (przejście do EDSS > 6, przejście do postaci SPSM, przejście do stanu PML, osiągnięcie maksymalnego czasu terapii określonego dla danego leku, przejście do stanu zgon). U pacjentów stosujących natalizumab uwzględniono możliwość wystąpienia PML jako osobny stan w modelu, pozostałe działania niepożądane (dla wszystkich interwencji) uwzględnione są przez przypisanie im odpowiednich spadków użyteczności dla poszczególnych terapii. Każdemu stanowi przypisano użyteczność, która zależy m.in. od stopnia niepełnosprawności według EDSS i postaci SM (RRSM lub SPSM). Dodatkowo, wystąpienie rzutu wiąże się z czasowym spadkiem użyteczności. Najwyższy stopień w skali EDSS (10) oznacza zgon z powodu stwardnienia rozsianego. Śmiertelność z powodu SM w modelu uwzględniona została poprzez przypisanie pacjentom zwiększonego ryzyka zgonu względem populacji ogólnej, uzależnionego od stopnia niepełnosprawności. Uwzględniono ponadto zwiększoną śmiertelność u pacjentów, u których wystąpi PML. Dopuszcza się ponadto możliwość poprawy stanu chorego (obniżenie EDSS), a także progresję o więcej niż jeden stopień EDSS w ciągu jednego cyklu, dodatkowo przyjęto, że po przerwaniu terapii nie ma możliwości jej wznowienia. Poniższy rysunek przedstawia uproszczoną strukturę modelu. Strzałki prezentują kierunek progresji choroby.

**Rysunek 1 Schemat zastosowanego modelu**



\*1 – do stanu PML mogą przejść wyłącznie pacjenci stosujący natalizumab.

W każdym cyklu modelu pacjentom naliczane są koszty stanów zdrowia i rzutów choroby (koszty rzutów nie są naliczane w stanie PML) oraz, o ile w danym cyklu prowadzona jest terapia, koszty leków oraz koszty podania leków i monitorowania terapii.

W analizie podstawowej autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili obliczenia dla dwóch wariantów:

- przyjęto maksymalny czas trwania terapii wynoszący 5 lat dla wszystkich leków – łączny czas terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (zgodnie z zapisami obowiązującego na czas tworzenia analizy programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”);
- przyjęto nieograniczony czas trwania terapii dla wszystkich leków.

#### **Komentarz analityka AOTM:**

W części „Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy” zaprezentowano wyniki wnioskodawcy odnoszące się do wariantu gdzie maksymalny czas terapii dla wszystkich leków łącznie ograniczony jest do 5 lat. Założenie takie jest prawidłowe dla interferonów, octanu glatirameru oraz fingolimodu, tym niemniej jednak zgodnie z programem lekowym proponowanym dla natalizumabu („Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G 35.0)”) czas trwania terapii natalizumabem [REDAKTOWANE] W związku z tym w części „Obliczenia własne Agencji” przedstawiono wyniki odnoszące się do wariantu, w którym czas terapii interferonami, octanem glatirameru oraz fingolimodem (łączny czas terapii tymi lekami) ograniczony jest do maksymalnie 5 lat, [REDAKTOWANE]

Dane dotyczące progresji choroby w skali EDSS (z rozróżnieniem na populacje SOT i RES) uzyskano z rejestru London Ontario (Hurwitz 2011) oraz badania AFFIRM. Częstość występowania rzutów choroby

oszacowano w oparciu o dane z publikacji Patzold 1982, UK MS Survey 2005 (na podstawie raportu NICE - <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11701/36109/36109.pdf>) oraz badania AFFIRM. Prawdopodobieństwa zgonu oszacowano na podstawie tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z 2010 roku (<http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx>) oraz publikacji Pokorski 1997 – uwzględniono zwiększone ryzyko zgonu względem populacji ogólnej u pacjentów w poszczególnych stopniach niepełnosprawności w skali EDSS. Dane o efektywności i bezpieczeństwie leczenia immunomodulującego uzyskano z AKL wnioskodawcy (dla natalizumabu wykorzystano dane o efektywności w rozróżnieniu na populacje RES i SOT. Dla pozostałych leków przyjęto jednakowe założenia odnośnie efektywności bez względu na rozważaną populację pacjentów). Użyteczności dla stanów EDSS (zależne również od postaci SM i płci) oraz spadek użyteczności podczas rzutu wyznaczono na podstawie pracy Orme 2007. Spadki użyteczności związane z terapią oszacowano na podstawie danych zamieszczonych w publikacji Prosser 2003. Założono, że spadki użyteczności związane z terapią są możliwe przez cały okres leczenia. W poniższych tabelach zaprezentowano najważniejsze parametry, wraz z ich wartościami, wykorzystane w AE wnioskodawcy.

**Tabela 42. Charakterystyka wejściowa pacjentów**

Parametr	Wartość
Wiek	36 lat
Odsetek mężczyzn	30%
EDSS 0	5,2%
EDSS 1	29%
EDSS 2	33%
EDSS 3	20,5%
EDSS 4	9,3%
EDSS 5	2,5%
EDSS 6	0,4%

**Tabela 43. Roczne prawdopodobieństwa przejścia między stanami EDSS dla populacji SOT / RES**

Początkowy EDSS	Docelowy EDSS*									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,268 / 0,230	0,257 / 0,167	0,358 / 0,425	0,085 / 0,104	0,028 / 0,060	0,004 / 0,012	0,001 / 0,002	0 / 0	0 / 0	0 / 0
1	0,139 / 0,069	0,198 / 0,110	0,452 / 0,511	0,139 / 0,156	0,058 / 0,009	0,010 / 0,028	0,004 / 0,007	0 / 0	0 / 0	0 / 0
2	0,055 / 0,030	0,129 / 0,086	0,487 / 0,502	0,193 / /0,172	0,104 / /0,156	0,022 / /0,041	0,009 / /0,011	0,001 / /0,002	0 / 0	0 / 0
3	0,023 / 0,016	0,071 / 0,059	0,348 / 0,387	0,240 / 0,175	0,214 / /0,237	0,061 / 0,081	0,035 / 0,031	0,006 / 0,014	0,001 / 0,001	0 / 0
4	0,008 / 0,007	0,031 / 0,031	0,191 / 0,242	0,219 / /0,164	0,313 / 0,319	0,121 / 0,131	0,098 / 0,065	0,020 / 0,040	0 / 0	0 / 0
5	0,003 / 0,003	0,012 / 0,018	0,090 / 0,156	0,141 / 0,135	0,272 / 0,316	0,174 / 0,160	0,240 / 0,124	0,060 / 0,081	0,007 / 0,007	0 / 0
6	0,001 / 0	0,003 / 0,001	0,030 / 0,010	0,065 / 0,012	0,177 / 0,038	0,192 / 0,030	0,403 / 0,043	0,118 / 0,855	0,011 / 0,011	0 / 0
7	0 / 0	0,001 / 0	0,014 / 0	0,037 / 0	0,118 / 0	0,161 / 0	0,392 / 0	0,131 / 0,854	0,125 / 0,125	0,021 / 0,021
8	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 0	0 / 0
9	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 1

\* - wyniki dla populacji SOT / RES

**Tabela 44. Roczna częstość rzutów choroby na jednego pacjenta**

EDSS	Populacja SOT		Populacja RES	
	RRSM	SPSM	RRSM	SPSM
0	0,709	-	1,407	-
1	0,729	-	1,448	-
2	0,676	0,465	1,343	0,923
3	0,720	0,875	1,430	1,738
4	0,705	0,545	1,400	1,083
5	0,591	0,524	1,173	1,041
6	0,490	0,453	0,972	0,900
7	0,508	0,340	1,009	0,676
8	0,508	0,340	1,009	0,676
9	0,508	0,340	1,009	0,676

**Tabela 45. Roczne prawdopodobieństwo przejścia z RRSM do SPSM**

EDSS	Prawdopodobieństwo progresji z RRSM do SPSM
1	■
2	■
3	■
4	■
5	■
6	■
7	■
8	■
9	■

**Tabela 46. Standaryzowany współczynnik śmiertelności w odniesieniu do populacji ogólnej**

EDSS	Standaryzowany współczynnik śmiertelności
0-3	1,60
4-6	1,84
7-9	4,44

**Tabela 47. Wpływ interwencji na przebieg choroby**

Interwencja	RR [95% CI]
<b>Wpływ interwencji na progresję SM</b>	
NAT (SOT)	0,46 [0,33; 0,64]
NAT (RES)	0,39 [0,20; 0,73]
INFB	0,69 [0,49; 0,96]
GA	0,69 [0,49; 0,96]
FNG (SOT)	0,66 [0,48; 0,91]
FNG (RES)	0,67 [0,27; 1,69]
<b>Wpływ interwencji na częstość rzutów</b>	
NAT (SOT)	0,32 [0,26; 0,40]
NAT (RES)	0,19 [0,12; 0,30]
INFB	0,74 [0,66; 0,82]
GA	0,70 [0,63; 0,78]
FNG (SOT)	0,45 [0,40; 0,50]
FNG (RES)	0,32 [0,29; 0,36]

**Tabela 48. Parametry dotyczące przebiegu PML przyjęte w analizie**

Zapadalność	Śmiertelność w pierwszym roku
1 na 1000-pacjento-lat	0,21

**Tabela 49. Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii**

Terapia	% przerwania leczenia ogółem [95% CI]
NAT	6,26 % [6,18-6,34]
INFB	6,01 % [5,83-6,19]
FNG	9,90% [9,76-10,04]
GA	8,38 % [8,32-8,44]

**Tabela 50. Użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów modelu**

Typ SM	EDSS										Użyteczność PML
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
RRSM	0,87	0,80	0,71	0,58	0,62	0,52	0,47	0,30	-0,04	-0,19	0,27
SPSM	0,83	0,76	0,67	0,53	0,57	0,48	0,42	0,26	-0,09	-0,23	

**Tabela 51. Spadki użyteczności przyjęte w analizie**

Stan	Spadek użyteczności
Wystąpienie rzutu choroby	0,071
Terapia NAT	0,007
Terapia INFB	0,048
Terapia GA	0,013

W celu oszacowania zmienności wyników analizy w zależności od parametrów obarczonych największą niepewnością autorzy AE wnioskodawcy wykonali analizę wrażliwości. W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonano 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów ryzyka względnego i hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny;
- dla odsetków (np. przerywanie terapii) przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1];
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład normalny.

Poszczególne rozkłady przyjęto na podstawie publikacji Briggs 2007. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie uwzględniono parametrów związanych z częstością rzutów choroby, uzasadniając to faktem, iż losowość tych parametrów jest częściowo odzwierciedlona w losowości parametrów ryzyka względnego dla częstości rzutów.

Dodatkowo, niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością. W tym celu autorzy AE wnioskodawcy wykonali jednokierunkowe analizy wrażliwości.

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili walidację wewnętrzną wykorzystanego modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów, sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów

syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Przeprowadzono również walidację konwergencji, oraz walidację zewnętrzną.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Według autorów AE wnioskodawcy:

„Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie. W szczególności:

- brak badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje i wymuszona tym stanem rzeczy konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich przy świadomości heterogeniczności badań;
- efektywność kliniczna NAT w populacji RES oceniona została na podstawie analizy post-hoc, a w populacji SOT na podstawie wyników badania, w którym NAT stosowano w terapii skojarzonej z IFNB;
- dane dla komparatorów nie były dostępne z podziałem na populację SOT oraz RES;
- wyniki podstawowej analizy przedstawiono przy założeniu, że czas terapii lekami immunomodulującymi nie jest sztucznie ograniczony;
- założono, że skuteczność leków jest stała w czasie oraz niezależna od linii leczenia;
- analizę przeprowadzono dla wszystkich preparatów IFNB łącznie. Nie uwzględniono potencjalnych różnic w skuteczności terapii pomiędzy poszczególnymi preparatami IFNB dostępnymi w Polsce;
- założono, że w przypadku zakończenia terapii ze względu na osiągnięcie maksymalnego czasu terapii, pacjenci nie są poddawani dalszemu leczeniu lekami immunomodulującymi;
- założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności jest stały w czasie i nie zależy od stanów zdrowia, w których znajdują się pacjenci;
- założono, że PML może wystąpić począwszy od drugiego roku terapii NAT ze stałym prawdopodobieństwem;
- przy szacowaniu prawdopodobieństwa przejść ze stanów RRSM do SPSM przyjęto, że korzyść ze stosowania interwencji jest o połowę mniejsza niż korzyść dla przejść między stanami EDSS dla RRSM (założenie takie przyjęto w procesie kalibracji modelu). W analizie wrażliwości przyjęto scenariusz zakładający nieuwzględnianie współczynnika RR dla prawdopodobieństw przejść między RRSM i SPSM oraz scenariusz zakładający, że jest on taki sam jak w przypadku przejść między stanami EDSS dla RRSM;
- ze względu na brak danych założono, że spadek użyteczności związany z terapią NAT będzie odpowiadał połowie spadku użyteczności związanego ze stosowaniem GA;

cenę FNG ustalono na podstawie jednego przetargu przeprowadzonego w Polsce. Rzeczywista cena leku w przypadku refundacji może być niższa, co może wynikać ze zwiększonego wolumenu sprzedaży w przypadku finansowania ze środków publicznych lub z umów podziału ryzyka zawartych między producentem a płatnikiem;

założono, że wszyscy pacjenci, u których wystąpił rzut, są poddawani hospitalizacji, której koszt oparto o wycenę grupy JGP A36 „Choroby demielinizacyjne”. W analizie nie uwzględniono ponadto potencjalnych kosztów dłuższej niż przewiduje to ryczałt hospitalizacji;

koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie pochodzą z publikacji z 2005 roku. Na przestrzeni ostatnich lat standard leczenia i dostępność metod terapeutycznych mogły ulec znaczącym zmianom. Aspekt kosztowy jest największym ograniczeniem niniejszej analizy, jednak wykorzystane źródła danych są w chwili obecnej najlepszymi dostępnymi dowodami naukowymi (best available evidence). Koszty z perspektywy płatnika publicznego zostały przeliczone zgodnie z nowymi zasadami wyceny świadczeń, jednak mała szczegółowość danych o zużyciu zasobów powoduje, że przedstawione oszacowania obarczone są znaczną niepewnością. Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących zużycia zasobów przez pacjentów, koszty z tej perspektywy oszacowano przez skorygowanie kosztów opublikowanych w 2005 roku o wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (potocznie zwany inflacją);



- nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych, za wyjątkiem kosztów PML;
- w analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich stwardnienia rozsianego, takich jak m.in. koszty wynikające z absencji w pracy. Koszty te mogą mieć znaczący wpływ na wyniki analizy, o czym wnioskuje się na podstawie relacji kosztów pośrednich do bezpośrednich na podstawie danych z innych państw;

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wyszczególniono podział na 2 podgrupy: populację RES oraz populację SOT.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	<p>Wątpliwość budzi przyjęcie <b> fingolimodu </b> jako komparatora dla natalizumabu w populacji RES (I linia leczenia), ponieważ fingolimod zgodnie z <b> projektem Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. znalazł się na liście leków refundowanych. </b> Zgodnie z treścią programu lekowego „<b>Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G.35)</b>” refundacja FNG będzie odnosić się do pacjentów, u których stwierdzi się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta (populacja SOT – II linia leczenia), więc przyjęcie FNG jako komparatora w populacji RES wydaje się nieprawidłowe.</p> <p>Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 października 2012 roku o sprostowaniu błędu w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 października w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych <b> octan glatirameru </b> może być stosowany w I linii leczenia (usunięto zapis dotyczący możliwości rozpoczęcia leczenia w przypadku wystąpienia pierwotnych przeciwwskazań do stosowania interferonów beta lub w przypadku nietolerancji lub po niepowodzeniu leczenia interferonem beta) i powinien być uwzględniony jako komparator w populacji RES.</p>
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz z perspektywy społecznej.

<b>Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?</b>	<b>TAK</b>	Ze względu na koszty ponoszone przez pacjentów uwzględniono również perspektywę wspólną (NFZ + pacjent). Dodatkowo przeprowadzono analizę z perspektywy społecznej uwzględniając koszty pośrednie związane z SM.
<b>Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?</b>	<b>TAK</b>	
<b>Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?</b>	<b>TAK</b>	Analizę podstawową przeprowadzono w 60-letnim horyzoncie czasowym, który można utożsamiać z horyzontem dożywnym.
<b>Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?</b>	<b>TAK</b>	
<b>Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?</b>	<b>TAK</b>	Nie pominięto.
<b>Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?</b>	<b>TAK</b>	
<b>Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?</b>	<b>TAK</b>	
<b>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*</b>	<b>NIE</b>	<p>Odnaleziono błąd ekstrakcji danych, polegający na zamieszczeniu nieprawidłowych danych – m. in. tabela 2, str. 10 w części „Aneks do analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet. Natalizumab (Tysabri®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego”.</p> <p>Błąd ten jednak według analityków nie obniża wiarygodności analizy.</p> <p>Dodatkowo zastrzeżenia mogą budzić ograniczenia czasu trwania terapii – autorzy AE wnioskodawcy rozpatrywali 2 scenariusze (brak ograniczeń dla wszystkich interwencji; wszystkie interwencje ograniczone do maksimum 5 lat trwania terapii łącznie). Wydaje się, że nie rozpatrzono scenariusza najbardziej prawdopodobnego (zgodnego z zapisami istniejącego oraz proponowanego programu lekowego), gdzie czas trwania terapii INFβ, GA i FNG jest ograniczony do 5 lat terapii łącznie, [REDAKTOWANE] – wyniki dla takich założeń przedstawiono w części „Obliczenia własne Agencji”.</p>

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił model przygotowany w arkuszu kalkulacyjnym Excel 2007 z wykorzystaniem języka programowania VBA. W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu ekonomicznego wnioskodawcy poprzez sprawdzenie: zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie AE wnioskodawcy, a także wartości wejściowych dotyczących efektów klinicznych z deklarowanymi źródłami.

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy przyjęto właściwe komparatory (zgodne z warunkami refundacji na czas składania wniosku refundacyjnego, jednak zgodnie z zasadami refundacji dla fingolimodu i octanu glatirameru obowiązującymi na czas ukończenia AWA można mieć zastrzeżenia odnośnie komparatorów w populacji RES – przyjęcia fingolimodu oraz pominięcia octanu glatirameru jako komparator) oraz koszty związane z prowadzeniem poszczególnych terapii. W wyniku walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej wykazano niewielkie odstępstwa od innych modeli ekonomicznych oraz wyników

eksperymentalnych pod względem modelowanych efektów zdrowotnych, na podstawie, których można uznać model wnioskodawcy za wiarygodny.

Przeprowadzono zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną analizę wrażliwości, w której testowano parametry istotnie wpływające na wyniki modelowania. Wydaje się, że nie pominięto żadnego istotnego parametru podczas przeprowadzania analizy wrażliwości, jednak autorzy AE wnioskodawcy nie przedstawili analizy wrażliwości dla perspektywy społecznej.

Analizę wykonano w 2 wariantach odnośnie czasu trwania poszczególnych terapii:

- nieograniczony czas terapii dla wszystkich porównywanych interwencji;
- czas wszystkich interwencji ograniczony do łącznie 5 lat.

**Wydaje się, że brak analizy odnoszącej się do najbardziej prawdopodobnego scenariusza – czas terapii dla INF $\beta$ , GA i FNG ograniczony do 5 lat** (zgodnie z obowiązującym na czas tworzenia analizy wnioskodawcy programem lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35.0)” – łączny czas leczenia pacjenta lekami modyfikującymi przebieg choroby nie może przekroczyć 60 miesięcy), [REDAKTOWANE] **terapii natalizumabem** (zgodnie z proponowanym programem lekowym „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G 35.0)”). Obliczenia dla takich założeń znajdują się z części „Obliczenia własne Agencji”.

Dane literaturowe sugerują występowanie pogorszenia/zaostrenia się choroby po zakończeniu leczenia natalizumabem (Freedman 2012; Rigau 2012). W modelu po zakończeniu leczenia nie uwzględniono tego faktu, a pacjenci wracają do stanu równoważnego naturalnemu przebiegowi SM.

W modelu dostarczonym przez wnioskodawcę pojawia się problem z związany z obliczaniem wartości cen progowych w sytuacji gdy koszt terapii wnioskowanej jest niższy od kosztu komparatora, ale również efekt zdrowotny w skutek zmiany terapii z komparatora na NAT jest niższy (ujemna wartość inkrementalna zarówno dla kosztów jak i efektów). W takim przypadku wartość ICUR wyznaczona w modelu odnosi się do oszczędności w stosunku do utraty jednostki efektu, więc cena progowa – próg opłacalności – wyliczona w ten sposób mówi jakie maksymalne oszczędności można poczynić godząc się na utratę jednostki efektu (próg opłacalności w takim przypadku odnosi się nie do maksymalnego kosztu za jednostkę efektu, lecz do „maksymalnych” oszczędności za utratę jednostki efektu). Opisana sytuacja miała miejsce w analizie wrażliwości dla porównania NAT vs FNG (np. s. 168 AE wnioskodawcy)

Poza opisaną powyżej sytuacją nie odnaleziono błędów związanych z nieprawidłowymi formułami, czy też ekstrakcją danych, przez co wyniki uzyskane w efekcie jego stosowania można uznać za wiarygodne.

## 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki zaprezentowane poniżej odnoszą się wariantu gdzie **czas trwania terapii ograniczony jest do maksymalnie 5 lat**, dla wszystkich interwencji (60 miesięcy), co jest zgodne z zapisami obowiązujących na czas składania AWA programów lekowych „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” oraz „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G.35)”. Założenie takie nie jest natomiast zgodne z projektem proponowanego programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G 35.0)” – wersją uzgodnioną z MZ – gdzie [REDAKTOWANE] natalizumabem.

Wybór FNG jako komparatora w populacji RES wydaje się nie być prawidłowy – produkt leczniczy Gilenya (fingolimod) zgodnie z projektem Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.

(<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=031295>)

znalazł się na liście leków refundowanych. Zgodnie z treścią programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G.35)” refundacja FNG będzie odnosić się do pacjentów, u których stwierdzi się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta (populacja SOT – II linia leczenia), więc przyjęcie FNG jako komparatora w populacji RES (I linia leczenia) wydaje się nieprawidłowe, natomiast FNG staje się tym samym najlepszym komparatorem w populacji SOT.

## Wyniki dla populacji RES (I linia leczenia)

Tabela 53. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania natalizumabu z komparatorami w dożywotnym horyzoncie czasowym dla populacji RES (I linia leczenia SM)

Efekt zdrowotny	NAT	INFB	FNG	BSC
QALY	████████	5,886	6,049	5,363

Tabela 54. Zestawienie kosztów dla porównania natalizumabu z komparatorami w dożywotnym horyzoncie czasowym dla populacji RES (I linia leczenia SM)

Kategoria kosztów	NAT	INFB	FNG	BSC
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>				
Koszty leków [PLN]	████████	127 557	287 580	-
Koszty podania leków i monitorowania terapii [PLN]	████████	7 959	7 620	-
Koszty leczenia rzutów [PLN]	████████	52 980	47 309	54 891
Pozostałe koszty [PLN]	████████	77 161	77 156	81 278
Koszty PML [PLN]	████	-	-	-
Koszty łączne [PLN]	████████	265 656	419 665	136 169
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>				
Koszty leków [PLN]	████████	127 557	287 580	-
Koszty podania leków i monitorowania terapii [PLN]	████████	7 959	7 620	-
Koszty leczenia rzutów [PLN]	████████	52 980	47 309	54 891
Pozostałe koszty [PLN]	████████	227 493	227 474	234 825
Koszty PML [PLN]	████	-	-	-
Koszty łączne [PLN]	████████	415 988	569 983	289 716
<b>Perspektywa społeczna</b>				
Koszty leków [PLN]	████████	127 557	287 580	-
Koszty podania leków i monitorowania terapii [PLN]	████████	7 959	7 619	-
Koszty leczenia rzutów [PLN]	████████	52 980	47 309	54 891
Pozostałe koszty [PLN]	████████	823 071	823 082	873 704
Koszty PML [PLN]	████	-	-	-
Koszty łączne [PLN]	████████	1 011 565	1 165 590	928 595

**Tabela 55. Wyniki analizy wnioskodawcy w dożywotnym horyzoncie czasowym dla populacji RES (I linia leczenia SM)**

Parametr			
Różnica wyników zdrowotnych			
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>			
Różnica kosztów [PLN]			
ICUR [PLN/QALYG]			
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>			
Różnica kosztów [PLN]			
ICUR [PLN/QALYG]			
<b>Perspektywa społeczna</b>			
Różnica kosztów [PLN]			
ICUR [PLN/QALYG]			

## Wyniki dla populacji SOT (II linia leczenia SM)

Ze względu na to, że jedynym badaniem RCT dotyczącym stosowania natalizumabu w leczeniu chorych na SM po niepowodzeniu terapii interferonem beta (populacja SOT – II linia leczenia) jest badanie SENTINEL, w którym porównywano natalizumab w skojarzeniu z interferonem beta vs. interferon beta, należy uznać, że nie przedstawiono badań RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej, tj. monoterapii natalizumabem (zgodnie z ChPL i projektem programu lekowego) nad refundowanymi komparatorami u chorych na SM po niepowodzeniu terapii interferonem beta (populacja SOT). W tej sytuacji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku, w związku z czym wnioskodawca zobowiązany jest do przedstawienia oszacowań ilorazu kosztów stosowania wnioskowanej technologii oraz kosztów stosowania komparatorów i uzyskanych wyników zdrowotnych, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowana o jakość (QALY), u stosujących dane interwencje pacjentów (CUR). Wyniki dla powyższych oszacowań przedstawiono poniżej.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził kalkulację ceny zbytu netto za jedno opakowanie natalizumabu, przy której współczynnik CUR nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CUR dla komparatorów, wyniki tych oszacowań przedstawiono w części „Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy”.

**Tabela 56. Zestawienie współczynników CUR dla Tysabri oraz komparatorów dla populacji SOT (II linia leczenia SM)**

Perspektywa				
Płatnika publicznego				
Wspólna (NFZ + pacjent)				
Społeczna				

Dodatkowo autorzy AE wnioskodawcy wykonali analizę kosztów-użyteczności dla tej populacji, wyniki tej analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 57. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania natalizumabu z komparatorami w dożywotnym horyzoncie czasowym dla populacji SOT (II linia leczenia SM)

Efekt zdrowotny	NAT	GA	FNG	BSC
QALY	████████	7,391	7,476	6,847

Tabela 58. Zestawienie kosztów dla porównania natalizumabu z komparatorami w dożywotnym horyzoncie czasowym dla populacji SOT (II linia leczenia SM)

Kategoria kosztów	NAT	GA	FNG	BSC
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>				
Koszty leków [PLN]	████████	112 457	294 495	-
Koszty podania leków i monitorowania terapii [PLN]	████████	7 773	7 797	-
Koszty leczenia rzutów [PLN]	████████	27 978	26 271	29 277
Pozostałe koszty [PLN]	████████	70 584	70 308	74 354
Koszty PML [PLN]	████	-	-	-
Koszty łączne [PLN]	████████	218 792	398 871	103 631
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>				
Koszty leków [PLN]	████████	112 457	294 495	-
Koszty podania leków i monitorowania terapii [PLN]	████████	7 773	7 797	-
Koszty leczenia rzutów [PLN]	████████	27 978	26 271	29 277
Pozostałe koszty [PLN]	████████	215 210	214 673	222 330
Koszty PML [PLN]	████	-	-	-
Koszty łączne [PLN]	████████	363 418	543 236	251 607
<b>Perspektywa społeczna</b>				
Koszty leków [PLN]	████████	112 456	294 495	-
Koszty podania leków i monitorowania terapii [PLN]	████████	7 773	7 797	-
Koszty leczenia rzutów [PLN]	████████	27 978	26 271	29 227
Pozostałe koszty [PLN]	████████	739 977	736 808	783 933
Koszty PML [PLN]	████	-	-	-
Koszty łączne [PLN]	████████	888 185	1 065 371	813 210

Tabela 59. Wyniki analizy wnioskodawcy w dożywotnym horyzoncie czasowym dla populacji SOT (II linia leczenia SM)

Parametr			
Różnica wyników zdrowotnych			
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>			
Różnica kosztów [PLN]			
ICUR [PLN/QALYG]			
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>			
Różnica kosztów [PLN]			
ICUR [PLN/QALYG]			
<b>Perspektywa społeczna</b>			
Różnica kosztów [PLN]			
ICUR [PLN/QALYG]			

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 60. Wyszczególnienie poszczególnych cen (cena zbytu netto) progowych produktu leczniczego Tysabri (Natalizumab), przy progu opłacalności równym 105 801 PLN

<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>					
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>					
<b>Perspektywa społeczna</b>					

\* - cena progowa uzyskana na podstawie analizy kosztów-użyteczności, w odniesieniu do progu opłacalności na poziomie 105 801 PLN

W tabeli poniżej przedstawiono cenę zbytu netto jednego opakowania natalizumabu, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od żadnego współczynnika CUR komparatorów w populacji SOT, dla której zachodzą okoliczności opisane w artykule 13 ust. 3 ustawy o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku. Najniższym współczynnikiem CUR w populacji SOT cechowała się terapia BSC, w efekcie podane poniżej ceny odnoszą się do tej interwencji (współczynnik CUR dla natalizumabu nie wyższy niż współczynnik CUR dla BSC).

Tabela 61. Cena zbytu netto produktu leczniczego Tysabri, przy której współczynnik CUR nie jest wyższy od żadnego współczynnika CUR komparatorów dla populacji SOT (II linia leczenia SM)

Perspektywa	Cena zbytu netto
Płatnika publicznego	
Wspólna (NFZ + pacjent)	
Społeczna	

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Parametrami, których zmiana wpływała na ostateczne wnioskowanie z analizy były stopy dyskontowe, wpływ interwencji na progresję choroby oraz spadek użyteczności związany z terapią. Mające wpływ na wnioskowanie zmiany dało się zauważyć jedynie w odniesieniu do analizy w populacji RES, w porównaniu natalizumabu z interferonami oraz z fingolimodem. W poniższej tabeli przedstawiono parametry, które zmienione wpływają na wnioskowanie z analizy.

**Tabela 62. Wartości parametrów wpływających na wnioskowanie przyjęte w analizie wrażliwości**

Interwencja	RR Wartość podstawowa	RR Wartość maksymalna	RR Wartość minimalna
<b>Wpływ interwencji na progresję SM</b>			
NAT (SOT)	0,46	0,64	0,33
NAT (RES)	0,39	0,73	0,20
INFB	0,69	0,96	0,49
GA	0,69	0,96	0,49
FNG (SOT)	0,66	0,91	0,48
FNG (RES)	0,67	1,69	0,27
<b>Wpływ interwencji na częstość rzutów</b>			
NAT (SOT)	0,32	0,40	0,26
NAT (RES)	0,19	0,30	0,12
INFB	0,74	0,82	0,66
GA	0,70	0,78	0,63
FNG (SOT)	0,45	0,50	0,40
FNG (RES)	0,32	0,36	0,29
Stan	Spadek użyteczności		
	Wartość podstawowa	Maksymalna	Minimalna
Terapia NAT	0,007	0,066	0
Terapia INFB	0,048	0,160	0
Terapia GA	0,013	0,066	0

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wrażliwości, przedstawiono również otrzymaną wartość współczynnika ICUR oraz cenę progową w odniesieniu do proggu w wysokości 99 543 PLN (105 801 PLN).

**Tabela 63. Zestawienie parametrów zmieniających wnioskowanie z analizy**

Scenariusz z AE wnioskodawcy	Zmieniany parametr (wartość podstawowa)	Wartość w analizie wrażliwości	Wartość ICUR [PLN/QALYG]	Cena progowa Cena zbytu netto*
<b>NAT vs INFB; Populacja RES;</b>				
Perspektywa płatnika publicznego				
Scenariusz podstawowy			██████	██████
2b	Dyskontowanie (koszty: 5%; efekty: 3,5%)	Koszty: 0%; Efekty: 0%	██████	██████
2c		Koszty: 5%; Efekty: 0%	██████	██████
4a	Wpływ interwencji na progresję SM (tabela 62)	Min. dla NAT	██████	██████
4d		Maks. dla komparatorów	██████	██████
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)				
Scenariusz podstawowy			██████	██████



Scenariusz z AE wnioskodawcy	Zmieniany parametr (wartość podstawowa)	Wartość w analizie wrażliwości	Wartość ICUR [PLN/QALYG]	Cena progowa Cena zbytu netto*
2b	Dyskontowanie (koszty: 5%; efekty:3,5%)	Koszty: 0%; Efekty: 0%	█	█
2c		Koszty: 5%; Efekty: 0%	█	█
4a	Wpływ interwencji na progresję SM (tabela 62)	Min. dla NAT	█	█
4d		Maks. dla komparatorów	█	█
12b	Spadek użyteczności związany z terapią (tabela 62)	Maks. wpływ terapii	█	█
<b>NAT vs FNG; Populacja RES; █</b>				
Perspektywa płatnika publicznego				
Scenariusz podstawowy			█	█
4b	Wpływ interwencji na progresję SM (tabela 62)	Min. dla komparatorów	█	█
4c		Maks. dla NAT	█	█
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)				
Scenariusz podstawowy			█	█
4b	Wpływ interwencji na progresję SM (tabela 62)	Min. dla komparatorów	█	█
4c		Maks. dla NAT	█	█
<b>NAT vs FNG; Populacja RES; █</b>				
Perspektywa płatnika publicznego				
Scenariusz podstawowy			█	█
4c	Wpływ interwencji na progresję SM (tabela 62)	Maks. dla NAT	█	█
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)				
Scenariusz podstawowy			█	█
4c	Wpływ interwencji na progresję SM (tabela 62)	Maks. dla NAT	█	█

█  
█  
█  
Modyfikowanie pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości nie wpływało na ostateczne wnioskowanie z analizy.

**Komentarz analityka AOTM:**

Autorzy AE wnioskodawcy nie przedstawili analizy wrażliwości z uwzględnieniem perspektywy społecznej.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Wykorzystując model dostarczony przez wnioskodawcę analitycy AOTM dokonali obliczeń własnych. Przyjęto wszystkie założenia zgodne z założeniami analizy podstawowej wnioskodawcy poza czasem trwania terapii. Przyjęto, że czas trwania terapii dla komparatorów ograniczony jest łącznie do 5 lat (zgodnie z obowiązującym na czas wykonywania analizy programem lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35.0)” i „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G.35)”, natomiast czas trwania terapii natalizumabem [REDACTED] (zgodnie z projektem programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G 35.0)”).

Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 października 2012 roku o sprostowaniu błędów w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 października w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych octan glatirameru może być stosowany w I linii leczenia (usunięto zapis dotyczący możliwości rozpoczęcia leczenia w przypadku wystąpienia pierwotnych przeciwwskazań do stosowania interferonów beta lub w przypadku nietolerancji lub po niepowodzeniu leczenia interferonem beta) i powinien być uwzględniony jako komparator w populacji RES, zatem analitycy AOTM przeprowadzili obliczenia uwzględniając octan glatirameru jako komparator w populacji RES.

Tabela 64. Wyniki analizy wnioskodawcy w dożywotnim horyzoncie czasowym dla populacji RES (I linia leczenia SM)

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica wyników zdrowotnych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>				
Różnica kosztów [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>				
Różnica kosztów [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa społeczna</b>				
Różnica kosztów [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 65. Wyniki analizy wnioskodawcy w dożywotnim horyzoncie czasowym dla populacji SOT (II linia leczenia SM)

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica wyników zdrowotnych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>			
Różnica kosztów [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>			
Różnica kosztów [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa społeczna</b>			

Parametr			
Różnica kosztów [PLN]			
ICUR [PLN/QALYG]			

Tabela 66. Wyszczególnienie poszczególnych cen (cena zbytu netto) progowych produktu leczniczego Tysabri (Natalizumab), przy progu opłacalności równym 105 801 PLN



\* - cena progowa uzyskana na podstawie analizy kosztów-użyteczności, w odniesieniu do progu opłacalności na poziomie 105 801 PLN

Tabela 67. Cena zbytu netto produktu leczniczego Tysabri, przy której współczynnik CUR nie jest wyższy od żadnego współczynnika CUR komparatorów dla populacji SOT (II linia leczenia SM)

Perspektywa	Cena zbytu netto
Płatnika publicznego	
Wspólna (NFZ + pacjent)	
Spoleczna	

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem AE wnioskodawcy była ocena opłacalności produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) w grupie dorosłych pacjentów (≥ 18 r. ż.) wcześniej nie leczonych, z szybko postępującą postacią SM (populacja RES – I linia leczenia) oraz dorosłych pacjentów nie odpowiadających na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby (populacja SOT – II linia leczenia) w warunkach polskich.

Autorzy AE wnioskodawcy wykonali analizę kosztów-użyteczności (CUA) oraz dodatkowo dla populacji SOT ranking współczynników CUR, z powodu zaistnienia okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Analiza CUA wykonana została w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wspólnej (NFZ + pacjent) oraz społecznej. W scenariuszu podstawowym przyjęto wartość stopy dyskontowej na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych. Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia rzutów choroby i koszty bezpośrednio związane ze stopniem niepełnosprawności. W przypadku pacjentów leczonych natalizumabem uwzględniono koszty leczenia postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (PML). Dodatkowo w perspektywie społecznej uwzględniono koszty pośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności.

Natalizumab porównywano z interferonami beta (INFβ), octanem glatirameru (GA), fingolimodem (FNG) oraz najlepszym dostępnym leczeniem objawowym (BSC). Według analityków AOTM najlepszym komparatorem w populacji RES jest INFβ, natomiast w populacji SOT – FNG.

**Wydaje się, że autorzy AE wnioskodawcy nie przedstawili analizy odnoszącej się do najbardziej prawdopodobnego scenariusza – czas terapii dla INFβ, GA i FNG ograniczony do łącznie 5 lat, natomiast [redacted] terapii natalizumabem (zgodnie z aktualnymi na czas składania analizy programami lekowymi oraz projektem programu lekowego dla NAT). Poniższe wyniki odnoszą się do tak przyjętych założeń.**

### Wyniki dla populacji RES:

Nie przedstawiono wyników w odniesieniu do fingolimodu ponieważ zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G.35)” FNG nie będzie refundowany w populacji RES (I linia leczenia).

**Zastępując interferon beta natalizumabem współczynnik ICUR z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi** [redacted]

**Zastępując octan glatirameru natalizumabem współczynnik ICUR z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi** [redacted]

**Zastępując BSC natalizumabem współczynnik ICUR z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi** [redacted]

W populacji RES natalizumab [redacted]

### Wyniki dla populacji SOT:

**Zastępując octan glatirameru natalizumabem współczynnik ICUR z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi** [redacted]

**Zastępując fingolimod natalizumabem współczynnik ICUR z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi** [redacted]

**Zastępując BSC natalizumabem współczynnik ICUR z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi** [redacted]

W populacji SOT natalizumab jest [redacted]

W tabeli poniżej wyszczególniono ceny progowe dla natalizumabu uzyskane w wyniku analizy CUA.

**Tabela 68. Wyszczególnienie poszczególnych cen (cena zbytu netto) progowych produktu leczniczego Tysabri (Natalizumab), przy progu opłacalności równym 105 801 PLN**

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* - cena progowa uzyskana na podstawie analizy kosztów-użyteczności, w odniesieniu do progu opłacalności na poziomie 105 801 PLN

Dodatkowo z powodu zachodzenia okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji dla populacji SOT przeprowadzono kalkulację ceny zbytu netto za jedno opakowanie natalizumabu, przy której współczynnik CUR nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CUR komparatorów. Tak oszacowana cena z perspektywy NFZ wynosi [redacted], z perspektywy wspólnej [redacted], natomiast z perspektywy społecznej [redacted]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) w warunkach polskich.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową dla natalizumabu stanowią pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego zgodnie z projektem programu „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G 35.0)”. Grupę osób kwalifikujących się do leczenia natalizumabem podzielić można na populację RES (I linia leczenia) i populację SOT (II linia leczenia). Populacja docelowa określona została na podstawie wskazania rejestracyjnego z uwzględnieniem zawężenia do podgrupy pacjentów z najbardziej aktywnymi postaciami choroby. Oszacowania liczby pacjentolat przypadających na terapię w tych grupach przeprowadzone zostały oddzielnie, ponieważ dla każdej z tych podgrup inna terapia jest alternatywą w scenariuszu istniejącym.

**Populacja RES** – I linia leczenia – ze względu na ciężki przebieg choroby – wydaje się ograniczać do podgrupy nowodiagnozowanych pacjentów.

**Populacja SOT** – II linia leczenia – ze względu na odniesienie nie tylko do parametrów klinicznych, ale i faktu realizacji przez pacjenta terapii immunomodulującej w okresie poprzedzającym kwalifikację, wymaga odniesienia się do danych o realnym zużyciu leków w Polsce. W szczególności – warunki kwalifikacji do terapii natalizumabem w przypadku braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie interferonami są zawężeniem warunków kwalifikacji do terapii octanem glatirameru. Populacja docelowa w zakresie, w którym octan glatirameru jest komparatorem dla natalizumabu, zawiera się więc w populacji, która w przypadku braku refundacji natalizumabu byłaby leczona octanem glatirameru.

W analizie posłużono się uproszczonym podejściem, w którym analizowano liczbę rocznych kursów terapii realizowanych w danej populacji – pacjentolata. Faktyczna liczba pacjentów poddawanych leczeniu jest większa niż liczba realizowanych w ciągu roku pełnych kursów terapii w związku z tym, że część pacjentów to osoby, które stosują lek tylko przez część roku kalendarzowego ( np. jako kontynuację wcześniej realizowanej terapii, w ramach inicjacji leczenia, które realizowane będzie głównie w kolejnych latach lub w przypadku krótkoterminowego stosowania leku u pacjentów, którzy wycofują się z leczenia lub u których zmieniany jest w trakcie roku stosowany preparat). Według autorów BIA wnioskodawcy w roku 2011 liczba pacjentów objętych (w dowolnym zakresie) leczeniem immunomodulującym była o ok. 45% wyższa niż liczba pełnych rocznych kursów terapii ( ilość pacjentów leczonych w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego” – 4 941 pacjentów; liczba pacjentolat terapii – 3 322).

W poniższej tabeli przedstawiono sposób szacowania populacji docelowej, podgrupy RES.

**Tabela 69. Sposób oszacowania wielkości populacji RES**

Rok	Liczebność populacji Polski	Zapadalność na SM	Odsetek pacjentów ≥ 18 r. ż.	Odsetek pacjentów z RRSM	Odsetek pacjentów z ciężką RRSM	Liczba pacjentów
2013	38 056 018*	2,58/100 000 ludności**	89,8 %*	85 %***	13,3 %****	■
2014	38 037 113*					■
2015	38 016 059*					■

\* - [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_8708\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_8708_PLK_HTML.htm)

\*\* - Potemowski 2009, Rutkowski 2009;

\*\*\* - Rutkowski 2009;

\*\*\*\* - Kułakowska 2010.

Zgodnie z warunkami kwalifikacji do leczenia natalizumabem w przypadku niedostatecznego powodzenia leczenia interferonami, kryteria kwalifikacji do analizowanej terapii są zawężeniem warunków kwalifikacji dla pacjentów leczonych octanem glatirameru w zakresie dotyczącym populacji leczonej uprzednio interferonami (wyjątek stanowią pacjenci, którzy pomimo braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie IFNB nie kwalifikują się do terapii GA ze względu na przekroczenie czasu leczenia w programie – 5 lat). W związku z tym, rozpowszechnienie NAT w populacji SOT ograniczane jest w warunkach analizowanej sytuacji refundacyjnej przez rozpowszechnienie GA (dodatkowo zużycie GA podzielić należy ze względu na wskazania dla wprowadzenia tego leku – przeciwwskazania do IFNB lub niedostateczna skuteczność IFNB. Tylko ta druga

podgrupa ma wskazania dla zastosowania NAT). Liczba pacjentolat w populacji SOT w kolejnych latach analizy odpowiada liczbie pacjentolat realizowanych w scenariuszu istniejącym w ramach terapii GA u pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFNB powiększonej – w latach 2014 i 2015 – o pacjentolata realizowane w związku z wydłużeniem czasu leczenia immunomodulującego w ramach programów terapii

Liczba pacjentolat w populacji SOT jest zależna od rozpowszechnienia NAT w populacji RES (wyższe rozpowszechnienie leku w podgrupie RES ogranicza możliwość kwalifikacji pacjentów do podgrupy SOT po niepowodzeniu IFNB, ponieważ mniej pacjentów otrzymuje IFNB). Ograniczenie populacji SOT do podgrupy osób zakwalifikowanych w scenariuszu istniejącym do leczenia GA pozwala na ocenę realnych szans na kwalifikację do terapii drugiej linii w warunkach polskich, w oparciu o rzeczywistą częstość wprowadzania u pacjentów leczenia drugiego rzutu. Jednocześnie w obliczeniach tych pomijana jest różnica wyników klinicznych pomiędzy terapiami GA i NAT w zakresie rocznego odsetka pacjentów przerywających leczenie, który jest wyższy w przypadku terapii GA, niż w terapii NAT. Potencjalnie więc, liczba pacjentów w populacji docelowej mogłaby być wyższa (mniej osób zakończy przedwcześnie leczenie). Według autorów BIA wnioskodawcy niedoszacowanie to jest co najmniej równoważone przez założenie, że wszyscy pacjenci, którzy kwalifikowaliby się do terapii GA (gdyby pominąć ograniczenie długości leczenia w programie) otrzymywać będą w scenariuszu nowym NAT. W rzeczywistości, istotnie zawężone warunki kwalifikacji do terapii NAT w porównaniu do terapii GA pozwalają oczekiwać, że tylko część tych pacjentów mogłaby być włączona do leczenia ocenianą interwencją.

Na czas składania wniosku natalizumab w Polsce stosowało 193 osoby (z czego 177 osób w ramach badań klinicznych).

### **Komentarz analityka AOTM:**

Informacje podane przez autorów BIA wnioskodawcy („Aneks do analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet. Natalizumab (Tysabri®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego”) są niejednoznaczne. W tekście autorzy podają następującą informację:

„Liczebność populacji poza badaniami klinicznymi u której aktualnie stosowany jest natalizumab wynosi [redacted]. Dodatkowo w ramach badań klinicznych natalizumabem leczonych jest [redacted].”

Natomiast z danych umieszczonych w tabeli pod tekstem wynika, że w badaniach klinicznych natalizumab przyjmują [redacted] (liczba osób stosujących natalizumab poza badaniami klinicznymi zgadza się i wynosi [redacted]). Przyjmując za prawidłową wartość z tabeli na czas składania wniosku w Polsce natalizumab przyjmowało łącznie [redacted].

### **Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Finansowanie natalizumabu oraz komparatorów (interferony beta, octan glatirameru) realizowane jest w rozważanych scenariuszach w ramach programu lekowego i pacjenci nie partycypują w kosztach terapii. W związku z tym – wyznaczone w analizie wydatki na terapie immunomodulujące realizowane w ramach świadczeń refundowanych są identyczne w przypadku perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

### **Horyzont czasowy**

BIA przeprowadzona została w 3-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2013–2015.

### **Kluczowe założenia**

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- Scenariusz istniejący – brak refundacji natalizumabu;
- Scenariusz nowy – pozytywna decyzja odnośnie refundacji natalizumabu.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) zakładają jego dostępność w ramach programu lekowego, bezpłatnie dla pacjenta, w odrębnej (nowej, gdzie Tysabri będzie wyznaczał podstawę limitu) grupie limitowej. [redacted]

W warunkach polskich alternatywą dla zastosowania natalizumabu są wszystkie preparaty stosowane obecnie w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego”:

- Interferon-beta-1a (preparaty Avonex i Rebif);
- Interferon-beta-1b (preparaty Betaferon i Extavia);
- octan glatirameru (preparat Copaxone).

Potencjalnym komparatorem dla natalizumabu jest również fingolimod, lek ten jednak nie jest finansowany przez NFZ na dzień przygotowywania raportu.

Autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli założenie, że natalizumab będzie terapią z wyboru u pacjentów w populacji RES i jego rozpowszechnienie w tej populacji od początku realizacji programu lekowego będzie wysokie. Przyjęta w obliczeniach wartość [REDAKTOWANE] wskazuje na niemal pełne zastąpienie alternatywnych interwencji przez natalizumab przy zachowaniu pewnego zakresu dla stosowania obecnie dostępnych leków (np. w związku z przeciwwskazaniami dla natalizumabu lub wynikającego z indywidualnych preferencji pacjentów). Natalizumab w populacji RES zastępuje w pierwszym rzędzie interferon beta, natomiast octan glatirameru jest dla niego alternatywą tylko w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami dla stosowania interferonów. W populacji SOT określenie terapii z wyboru nie jest proste, jednak według autorów BIA wnioskodawcy dostępne dane kliniczne pozwalają przypuszczać, że natalizumab będzie stopniowo zastępował GA w zakresie wprowadzania drugiej linii terapii, nie należy jednak oczekiwać, że rozpowszechnienie w tej podgrupie będzie [REDAKTOWANE], jak w podgrupie RES. W poniższej tabeli zestawiono wartości rozpowszechnienia natalizumabu wykorzystane w niniejszej analizie.

#### **Komentarz analityka AOTM:**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 października 2012 roku o sprostowaniu błędów w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 października w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2012&act=77>) octan glatirameru może być stosowany w I linii leczenia (usunięto zapis dotyczący możliwości rozpoczęcia leczenia w przypadku wystąpienia pierwotnych przeciwwskazań do stosowania interferonów beta lub w przypadku nietolerancji lub po niepowodzeniu leczenia interferonem beta). Zmiana ta może pociągnąć za sobą obniżenie rozpowszechnienia natalizumabu w populacji RES – można zatem przyjąć, że przyjęcie rozpowszechnienia na poziomie [REDAKTOWANE] w tej populacji jest założeniem konserwatywnym. Natomiast w odniesieniu do populacji SOT wydaje się, że zmiana ta pociągnie za sobą szersze stosowanie natalizumabu ponieważ część chorych będzie przyjmować octan glatirameru już w I linii leczenia.

Dodatkowo produkt leczniczy Gilenya (fingolimod) zgodnie z **projektem Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.** (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=031295>) **znalazł się na liście leków refundowanych.** Zgodnie z treścią programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G.35)” refundacja FNG będzie odnosić się do pacjentów, u których stwierdzi się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta (populacja SOT – II linia leczenia), może to wpłynąć na spadek rozpowszechnienia natalizumabu w populacji SOT.

Trudno jednoznacznie stwierdzić jak zmiany finansowania octanu glatirameru wpłyną na rynek leków modyfikujących przebieg SM.

Poniższa tabela przedstawia założenia odnośnie rozpowszechnienia natalizumabu przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy.

**Tabela 70. Rozpowszechnienie natalizumabu w kolejnych latach analizy**

Populacja	2013	2014	2015
RES	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
SOT	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### **Komentarz analityka AOTM:**

W tabeli powyżej zaprezentowano dane, które zostały wykorzystane w arkuszu kalkulacyjnym służącym do obliczeń. Autorzy BIA wnioskodawcy w tabeli numer 8, s. 28 przedstawili błędne dane odnośnie rozpowszechnienia w populacji SOT.

W analizie wrażliwości autorzy BIA wnioskodawcy przedstawili, w jakim zakresie mogą się zmieniać inkrementalne wydatki płatnika, jeśli zmianie podlegać będą następujące parametry (przy pozostałych parametrach ustalonych na poziomie wartości z podstawowej analizy – jednokierunkowe analizy wrażliwości):

- zastępowanie GA przez NAT w populacji SOT;
- zastępowanie INFβ oraz GA w populacji RES;
- odsetek pacjentów przerywających leczenie natalizumabem;
- prognoza liczby rocznych terapii realizowanych w ramach inicjalizacji leczenia w programach lekowych;
- czas trwania terapii w ramach programu;
- wycena świadczeń w programie lekowym;
- odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do INFβ;
- prognoza zużycia GA;
- liczba pacjentolat dla terapii INFβ.

Na podstawie przeprowadzonych jednokierunkowych analiz wrażliwości oszacowano wariant minimalny oraz maksymalny wyników analizy wpływu na budżet:

- wariant minimalny: czas trwania terapii natalizumabem ograniczony do 5 lat;
- wariant maksymalny: prognoza zużycia GA w oparciu o przeskalowane dane NFZ z 2011 roku.

Szczegółowy opis modyfikowanych parametrów oraz przyjętych w ramach analizy wrażliwości wartości znajduje się w części „Wyniki analizy wnioskodawcy”.

### **Koszty**

Autorzy BIA wnioskodawcy uwzględnili wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W obliczeniach uwzględnione zostały następujące kategorie:

- koszty leków;
- koszty diagnostyki i podania leków;
- koszty wynikające z niepełnosprawności;
- koszty wynikające z wystąpienia rzutów;
- koszty wynikające z postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (PML).

Koszty wynikające z niepełnosprawności, wystąpienia rzutów oraz PML oszacowano na podstawie AE wnioskodawcy.

W poniższych tabelach zebrano wartości poszczególnych kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie.

**Tabela 71. Ceny hurtowe brutto leków uwzględnionych w BIA wnioskodawcy**

<b>Preparat</b>	<b>Cena hurtowa brutto *</b>
<b>Tysabri (1 x 15ml – 300mg)</b>	
<b>Interferon beta 1a (1 x 22mcg)**</b>	3 775,35 PLN
<b>Interferon beta 1a (12 x 44mcg)</b>	4 372,79 PLN
<b>Interferon beta 1a (4 x 30mcg)</b>	3 021,89 PLN
<b>Interferon beta 1b (15 x 300mcg)***</b>	3 166,83 PLN
<b>Octan glatirameru (28 x 20mg)</b>	2 888,98 PLN
<b>Fingolimod</b>	7 776 PLN

\* - przy wysokości marży hurtowej na poziomie 5% dla Tysabri; 6% dla fingolimodu; 7% dla pozostałych;



\*\* - na podstawie opakowania 2 x 1,5 ml;

\*\*\* - średnia cena dla preparatów Betaferon i Extavia.

Koszt produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) pochodzi od podmiotu odpowiedzialnego, natomiast koszty pozostałych leków pochodzą z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 roku (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=20309>), oraz (dla fingolimodu) z przetargu na dostawę leków ([http://www.usk.umed.lodz.pl/zpdoc/173\\_2012\\_WYNIKI.pdf](http://www.usk.umed.lodz.pl/zpdoc/173_2012_WYNIKI.pdf)).

### **Komentarz analityka AOTM:**

Ceny preparatów zawierających interferon beta oraz octan glatirameru są zgodne z cenami z projektu Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=031295>), przyjmując, że w 2013 roku maksymalna wartość marży hurtowej wynosi 6% (wartość ta w 2012 roku wynosiła 7%).

Cena fingolimodu przyjęta w analizie nieznacznie odbiega od ceny z powyższego projektu obwieszczenia. Różnica jest jednak na tyle mała, że nie przeprowadzono obliczeń własnych (cena hurtowa brutto z BIA wnioskodawcy – 7 776 PLN; cena hurtowa brutto z projektu obwieszczenia – 7 784,64 PLN).

**Tabela 72. Roczny koszt diagnostyki oraz wydania leków przyjęty w BIA wnioskodawcy**

Świadczenie	Wartość na rok
Diagnostyka	1 734 PLN
Wydanie natalizumabu – hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	468 PLN
Wydanie fingolimodu – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*	104 PLN

\* - wartość uwzględniona w analizie wrażliwości (wariant uwzględniający fingolimod)

Koszty diagnostyki uwzględniają koszty podania leków. Przyjęto założenie, że aktualne na dzień składania wniosku preparaty wydawane lub podawane są pacjentom w ramach porady ambulatoryjnej oraz, że w ramach jednej porady pacjent otrzymuje jedno opakowanie leku ( [REDACTED] ).

Wyceny dokonano w oparciu o Zarządzenie Nr 27/2012/DGL prezesa NFZ (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911&szukana=27%2Bdgl>), Zarządzenie Nr 42/2012/DGL prezesa NFZ (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5009>), komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji za 2011 rok (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835&b=1>), oraz informator o umowach NFZ w latach 2008-2012 (<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>).

**Tabela 73. Średnie roczne koszty niezwiązane bezpośrednio z leczeniem w programie lekowym (koszty rzutów choroby, koszty PML, koszty wynikające z niepełnosprawności)**

Interwencja	Wartość	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
<b>Populacja RES</b>		
Natalizumab	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferony	[REDACTED]	[REDACTED]
Octan glatirameru	[REDACTED]	[REDACTED]
Fingolimod	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Populacja SOT</b>		
Natalizumab	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferony	[REDACTED]	[REDACTED]
Octan glatirameru	[REDACTED]	[REDACTED]
Fingolimod	[REDACTED]	[REDACTED]
BSC*	[REDACTED]	[REDACTED]

\* - dla pacjentów kontynuujących leczenie w programie po okresie 5 lat od kwalifikacji

Koszty te oszacowano na podstawie analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Model wykorzystany w analizie ekonomicznej nie obejmował kosztów terapii pacjentów spoza grup SOT i RES, w związku z czym nie było

możliwe wyznaczenie w oparciu o niego odpowiednich kosztów dla pacjentów spoza grup RES i SOT (np. pacjenci skutecznie leczeni GA lub IFNB). Założono upraszczająco, że koszty terapii tych pacjentów są identyczne z kosztami w populacji SOT

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

- „Analiza przeprowadzona została w głównej mierze w oparciu o dane o zużyciu i wartości refundacji preparatów immunomodulujących stosowanych w terapii stwardnienia rozsianego w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych w latach 2003-2012 (dane do kwietnia 2012 roku). Dane o epidemiologii stwardnienia rozsianego zostały wykorzystane bezpośrednio jedynie do oszacowania liczby pacjenolat w populacji RES. Pominięcie w obliczeniach parametrów chorobowości stwardnienia rozsianego w Polsce wskazuje, że prognozy zużycia leków w najbliższych latach mogą być zaniżone – potencjalnie liczba osób kwalifikujących się do terapii może być wyższa, niż liczba świadczeniobiorców faktycznie korzystających do tej pory z leczenia. Równocześnie, bazowanie na realnych kwotach refundacji i liczbie sprzedanych opakowań pozwala na przeprowadzenie prognoz uwzględniających istniejące obecnie i prawdopodobnie zachowane w najbliższym czasie ograniczenia w dostępie do terapii. Pomimo podejmowanych starań o usprawnienie i poprawę standardów leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce trudno jest oczekiwać, że w ciągu najbliższych lat realizacja świadczeń zakresu terapii immunomodulujących zmieni się tak wyraźnie, by ograniczenia w dostępie do świadczeń zostały całkowicie usunięte i by kwestia włączenia pacjentów do terapii zależała wyłącznie od parametrów klinicznych pacjentów.”
- „Prognoza przyszłego zużycia interferonów beta przeprowadzona została przy uwzględnieniu odsetka osób przerywających terapię odpowiadającemu odsetkowi osób przerywających leczenie wyznaczonemu w oparciu o dane z badań uwzględnionych w analizie klinicznej. Kryteria przerywania terapii interferonem beta w ramach programu lekowego/terapeutycznego mogą odbiegać od kryteriów właściwych dla badań klinicznych. Wydaje się, że możliwość włączenia innego leku w przypadku braku dostatecznej skuteczności w warunkach programu, powinna wiązać się z wyższym odsetkiem pacjentów, którzy przerywają leczenie terapią inicjującą, niż wskazują na to wyniki badań klinicznych o ściśle określonych schematach leczenia. Z drugiej strony – relatywnie małe zużycie preparatu stosowanego w drugiej linii leczenia stwardnienia rozsianego wskazuje, że odsetek kontynuacji dla terapii inicjującej jest wysoki.”
- „Prognoza przyszłego zużycia octanu glatirameru w scenariuszu istniejącym została przeprowadzona w oparciu o założenie proporcjonalnego zużycia octanu glatirameru i interferonów beta w kolejnych latach. Przyjęto, że względne zużycie tych leków opisywane będzie proporcją właściwą dla 2011 roku. Wyznaczenie kilkuletnich prognoz w oparciu o informacje o zużyciu z jednego tylko roku kalendarzowego obarczone jest znaczną niepewnością, jednak w kontekście dostępnych danych było to rozwiązanie najbardziej wiarygodne. Ze względu na fakt, że octan glatirameru jest stosowany jako terapia drugiej linii, wydłużenie czasu maksymalnego leczenia programem bez konieczności ponownej kwalifikacji z 3 do 5 lat, może wpłynąć na bardziej dynamiczny wzrost zużycia GA, niż zużycia IFNB, podczas gdy w analizie przyjęto, że dynamika wzrostu zużycia będzie identyczna dla obu substancji. Z tego powodu, wyniki wyznaczone w analizie mogą być niedoszacowane.”

„Pomimo kompleksowej analizy możliwych przyczyn rozbieżności danych o sprzedaży octanu glatirameru w hurtowniach i wysokości refundacji przeznaczanej na finansowanie tej substancji przez NFZ nie udało się w sposób jednoznaczny określić czynników tej rozbieżności



- „Określenie liczby pacjentów, u których występują przeciwwskazania dla terapii interferonami beta, oparto na [redacted] założeniach. W podstawowym wariantcie obliczeń przyjęto, że odsetek osób, u których występują i są zdiagnozowane przeciwwskazania dla terapii interferonem wynosi ok. [redacted] z odsetka pacjentów z poważną depresją, głównym przeciwwskazaniem dla IFNB wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Na podstawie danych o zużyciu leków można stwierdzić, że nie u wszystkich pacjentów przeciwwskazania dla terapii interferonami są uwzględniane w sposób ścisły w przypadku decyzji o wyborze terapii i u części pacjentów przeciwwskazania nie są diagnozowane lub są pomijane przy wyborze leczenia.”

- „Prognoza liczby terapii w populacji RES przeprowadzona została przy założeniu maksymalnych wartości parametrów chorobowości dotyczących tej grupy, w związku z tym zużycie leków immunomodulujących przypadające na tę podgrupę może być zawyżone. Z drugiej strony, w analizie wykorzystane zostały charakterystyki kliniczne ogółu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce (liczba rzutów), podczas gdy właściwe parametry dotyczyć powinny pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą (brak danych dla tej podgrupy). Niepewność oszacowań wynikająca z błędów oszacowań dla tego parametru nie jest znana.”
- „Prognozowane zastępowanie aktualnie refundowanych terapii przez natalizumab zostało ustalone [REDAKTOWANE] Poziom rozpowszechnienia określono w nawiązaniu z jednej strony – do wyższej skuteczności NAT a z drugiej – do ustalonej pozycji rynkowej GA, szerszych wskazań dla jego zastosowania i wyników sprzedażowych w wybranych państwach europejskich. Realny poziom zastępowania może być odmienny od zakładanego, jednocześnie wydaje się, że ze względu na istotnie szersze wskazania dla GA poziom ten nie powinien być – przynajmniej w zakładanym horyzoncie analizy – istotnie wyższy od zakładanego (ryzyko niedoszacowania wyników jest niewielkie).”
- „W analizie pominięto wpływ ewentualnego zawężenia możliwości refundacji do pacjentów z negatywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał wirusa JVC. Przeciwciała te są jednym z głównych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia PML i ich oznaczenie w teście może być traktowane jako względne przeciwwskazanie dla terapii natalizumabem. [REDAKTOWANE]”
- „Analizę w wariacie podstawowym przeprowadzono przy założeniu, że ceny urzędowe preparatów stosowanych w programach lekowych pozostaną na poziomie aktualnym w lipcu 2012 roku. W rzeczywistości realne ceny leków zostaną mogą się zmieniać w czasie. Nie jest ponadto znana treść ewentualnych umów podziału ryzyka, trudno jest zatem ocenić, jaka będzie rzeczywista wartość refundacji dla poszczególnych preparatów.”
- „Wykorzystane dane o wysokości refundacji dla interferonów umożliwiły podział całkowitej kwoty refundacji na poszczególne rodzaje opakowań jedynie dla roku 2011. Dla pozostałych lat w obliczeniach wykorzystane zostały dane sprzedażowe raportowane przez hurtownie w kategorii sprzedaż szpitalna. Wyznaczona na podstawie tych danych prawdopodobna wartość refundacji odpowiadała rzeczywistym kwotom sprawozdawanym przez NFZ, [REDAKTOWANE]”
- „W analizie przyjęto, że NAT będzie proporcjonalnie zastępować poszczególne preparaty z grupy interferonów beta. Rzeczywista dynamika może być jednak odmienna od zakładanej.”
- „W analizie przyjęto, że wprowadzenie natalizumabu nie zwiększy – za wyjątkiem osób leczonych w ramach programu/programów [REDAKTOWANE] ogólnej liczby terapii realizowanych w populacji SOT. W rzeczywistości prawdopodobieństwo przerywania terapii określane dla NAT jest niższe niż dla GA, co może wskazywać, że leczenie realizowane będzie u większej liczby pacjentów. Ze względu na tylko częściowe zastępowanie GA przez NAT, relatywnie krótki czas prognozy i stosunkowo niewielką różnicę w odsetku pacjentów przerywających leczenie w warunkach badań klinicznych (8,38% rocznie dla GA i 6,26% rocznie dla NAT) element ten wydaje się być pomijalny (potencjalne niewielkie niedoszacowanie wyników).”
- „W analizie przyjęto, że umożliwienie pacjentom, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia natalizumabem terapii w ramach programów leczenia stwardnienia rozsianego [REDAKTOWANE] bez konieczności ponownej kwalifikacji, nie wpłynie na liczbę osób włączanych do programu leczenia stwardnienia rozsianego w kolejnych latach. W rzeczywistości, pacjenci, którzy realizować będą terapię immunomodulującą [REDAKTOWANE] potencjalnie pomniejszą podgrupę pacjentów nowo zakwalifikowanych do leczenia. Założenie to może prowadzić do nieznacznego przeszacowania wyników. Podobny wpływ na wyniki może mieć ponadto konserwatywne założenie stałej liczebności podgrupy SOT (w obrębie 5-letniej terapii) w scenariuszu istniejącym i nowym. W rzeczywistości, umożliwienie części pacjentom (grupa RES) rozpoczęcia leczenia od terapii natalizumabem zmniejszy podgrupę osób z suboptymalną odpowiedzią na leczenie.”

- „Każda analiza wpływu na budżet ma charakter prognozy, a zatem w sposób przybliżony określa wielkość przyszłych wydatków. Opracowywana jest przy założeniu określonej sytuacji prawnej i rynkowej, której zmiana (pojawienie się nowych schematów leczenia, zmiana zasad finansowania świadczeń medycznych, zmiana dostępności do świadczeń, wzrost liczby wyspecjalizowanych ośrodków itd.) może przyczynić się do zmiany przewidywanych wydatków płatnika. Im dłuższy horyzont czasowy analizy, tym trudniej z odpowiednią precyzją przewidzieć ewentualne zmiany, a tym samym tym większe jest ryzyko błędu systematycznego.”

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 74. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 października 2012 roku o sprostowaniu błędu w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 października w sprawie wykazu refundowanych leków octan glatirameru może być stosowany w I linii.  Dodatkowo produkt leczniczy Gilenya (fingolimod) zgodnie z <b>projektem Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. znalazł się na liście leków refundowanych.</b>  Zmiany te nastąpiły po złożeniu wniosku refundacyjnego i niniejsza analiza ich nie uwzględnia.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane za 2011 są spójne z danymi udostępnionymi Agencji przez NFZ ( znak pisma: NFZ/CF/DGL/2012/073/0381/W/23583/AKW; z dnia 10.10.2012 roku)
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.

<b>Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?</b>	<b>Nie dotyczy</b>	
<b>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?</b>	<b>TAK</b>	Nie stwierdzono.
<b>Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?</b>	<b>NIE</b>	Autorzy BIA wnioskodawcy w tabeli numer 8, s. 28 podali błędne wartości rozpowszechnienia natalizumabu w populacji SOT – podane dane nie odpowiadały danym zastosowanym w arkuszu kalkulacyjnym, oraz danym ze s. 19 BIA wnioskodawcy. W AWA w tabeli 70 zaprezentowano dane wykorzystane w modelu autorów BIA wnioskodawcy.  Również opis analizy wrażliwości w BIA wnioskodawcy – s. 32-33 nie zgadza się z tabelą przedstawiającą przyjęte parametry na s. 42 (nieprawidłowo opisany wariant „F” oraz „G”, brak odniesienia do wariantu „H” oraz „I”).  Błędy te jednak nie obniżają wiarygodności analizy.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

**Tabela 75. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej**

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	██████
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	██████████ ██████████ ██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	██████ ██████ ██████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	██████████ ██████████ ██████████

\* - populacja, w której natalizumab mógłby być stosowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym;

\*\* - Dane w BIA wnioskodawcy nie wskazują jednoznacznie na ilość pacjentów stosujących natalizumab (██████████ przyjmuje natalizumab poza badaniami klinicznymi oraz ██████████ w ramach badań klinicznych);

**Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący**

Kategoria kosztów	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)</b>			
Leki razem (interferony, octan glatiramru, fingolimod, natalizumab)	██████	██████	██████
Natalizumab	██████	██████	██████
Podanie leków	██████████	██████████	██████████
Diagnostyka	██████████	██████████	██████████

Kategoria kosztów	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015
Pozostałe koszty			
<b>ŁĄCZNIE</b>			
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>			
Leki razem (interferony, octan glatiramru, fingolimod, natalizumab)			
Natalizumab			
Podanie leków			
Diagnostyka			
Pozostałe koszty			
<b>ŁĄCZNIE</b>			

Wydatki w analizie przedstawione zostały w kontekście całkowitych wydatków na leczenie stwardnienia rozsianego w ramach programów lekowych leczenia interferonem beta, octanem glatirameru i natalizumabem w przypadku scenariusza nowego, a więc z uwzględnieniem wydatków NFZ na leki i świadczenia spoza populacji docelowej.

Tabela 77. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Rok 2013*	Rok 2014*	Rok 2015*
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)</b>			
Leki razem (interferony, octan glatiramru, fingolimod, natalizumab)			
Natalizumab			
Podanie leków			
Diagnostyka			
Pozostałe koszty			
<b>ŁĄCZNIE</b>			
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>			
Leki razem (interferony, octan glatiramru, fingolimod, natalizumab)			
Natalizumab			
Podanie leków			
Diagnostyka			
Pozostałe koszty			
<b>ŁĄCZNIE</b>			

Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)</b>			
	Leki razem (interferony, octan glatiramru, fingolimod, natalizumab)			
	Natalizumab			
	Podanie leków			

Kategoria kosztów	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015
Diagnostyka			
Pozostałe koszty			
<b>ŁĄCZNIE</b>			
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>			
Leki razem (interferony, octan glatiramru, fingolimod, natalizumab)			
Natalizumab			
Podanie leków			
Diagnostyka			
Pozostałe koszty			
<b>ŁĄCZNIE</b>			

Tabela 79. Opis wariantów analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Opis wariantu analizy wrażliwości		
		Rok analizy	2013	2014
Zastępowanie przez NAT GA w populacji SOT	Podstawowy			
	A1			
	A2			
Zastępowanie przez NAT INFβ i GA w populacji RES	Podstawowy			
	B1			
	B2			
Odsetek pacjentów przerywających leczenie NAT *	Podstawowy	6,26 %		
	C1	6,18 %		
	C2	6,34 %		
Prognoza pacjentolat -inicjacja leczenia INFβ	Podstawowy	Trend liniowy		
	D1	Trend potęgowy		
Czas trwania terapii	Podstawowy	Pacjenci NAT bez ograniczeń		
	E1 - minimalny	Pacjenci NAT – 5 lat (łącznie dla leków immunomodulujących)		
Wycena świadczeń	Podstawowy	Zgodna z obowiązującą w lipcu 2012 roku (aktualna czas czas oddawania AWA)		
	F1	Zgodna z wyceną TPZ (do lipca 2012 roku)		
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do INFβ	Podstawowy			
	G1			
Prognoza zużycia GA	Podstawowy	Stała proporcja zużycia INFβ		
	H1 - maksymalny	Prognoza w oparciu o przeskalowane dane NFZ z 2011 roku		
Liczba pacjentolat dla terapii INFβ – 1 rok w programie	Podstawowy	Zgodnie z trendem liniowym z lat 2003-2011		
	I1			

\* - na podstawie AE wnioskodawcy (s. 54)

Tabela 80. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015
WARIANT MINIMALNY (E1)	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)</b>			
	Leki razem (interferony, octan glatiramru, fingolimod, natalizumab)			
	Natalizumab			
	Podanie leków			
	Diagnostyka			
	Pozostałe koszty			
	<b>ŁĄCZNIE</b>			
	<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>			
	Leki razem (interferony, octan glatiramru, fingolimod, natalizumab)			
	Natalizumab			
	Podanie leków			
	Diagnostyka			
	Pozostałe koszty			
	<b>ŁĄCZNIE</b>			
WARIANT MAKSYMALNY (H1)	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)</b>			
	Leki razem (interferony, octan glatiramru, fingolimod, natalizumab)			
	Natalizumab			
	Podanie leków			
	Diagnostyka			
	Pozostałe koszty			
	<b>ŁĄCZNIE</b>			
	<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>			
	Leki razem (interferony, octan glatiramru, fingolimod, natalizumab)			
	Natalizumab			
	Podanie leków			
	Diagnostyka			
	Pozostałe koszty			
	<b>ŁĄCZNIE</b>			

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono własnych obliczeń.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) w



warunkach polskich. Populację docelową dla natalizumabu stanowią pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego zgodnie z projektem programu „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G 35.0)” – populację tą podzielić można na populację RES (I linia leczenia) i populację SOT (II linia leczenia). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2013-2015).

W warunkach polskich alternatywą dla zastosowania natalizumabu są preparaty zawierające interferon-beta-1a (preparaty Avonex i Rebif), interferon-beta-1b (preparaty Betaferon i Extavia), octan glatirameru (preparat Copaxone). Dodatkowo komparatorem dla natalizumabu jest również fingolimod (preparat Gilenya), który zgodnie z projektem Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. znalazł się na liście leków refundowanych. Autorzy BIA wnioskodawcy założyli zużycie fingolimodu na zerowym poziomie (zerowe zużycie – zerowe koszty) zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym, ponieważ na szczyt składania wniosku refundacyjnego nie był on refundowany. Założono, że natalizumab trafi do **nowej grupy limitowej, gdzie sam dla siebie będzie stanowił podstawę limitu**. Autorzy BIA wnioskodawcy uwzględnili wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, uwzględniono koszty leków, koszty diagnostyki i podania leków, koszty wynikające z niepełnosprawności, koszty wynikające z wystąpienia rzutów, koszty wynikające z postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML).W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- Scenariusz istniejący – brak refundacji natalizumabu;
- Scenariusz nowy – pozytywna decyzja odnośnie refundacji natalizumabu.

**Inkrementalne koszty** związane z wprowadzeniem refundacji natalizumabu oszacowano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) odpowiednio w latach **2013, 2014 i 2015** na [REDACTED]

**Inkrementalne koszty** związane z wprowadzeniem refundacji natalizumabu oszacowano z perspektywy wspólnej **NFZ + pacjent** odpowiednio w latach **2013, 2014 i 2015** na [REDACTED]

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

[zgłoszono konflikt interesów]

„Nie mam zasadniczych uwag merytorycznych do przedstawionego programu terapeutycznego.”

[zgłoszono konflikt interesów]

„Nie zgłaszam uwag. Zgodnie z założeniami Programu oraz charakterystyka leku do Programu mogliby być kwalifikowani chorzy, u których leczenie immunomodulujące nie daje efektu lub chorzy u których przebieg choroby od początku jest gwałtowny co świadczy o bardzo aktywnym procesie. Oba wskazania są merytorycznie uzasadnione.”

[zgłoszono konflikt interesów]

„Nie mam uwag co do samego wnioskowanego programu. Uważam jednak, że kilka kwestii musi być podkreślone.

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu są zgodne z ogólnie obowiązującymi wytycznymi postępowania klinicznego, uznawanymi i stosowanymi w Polsce i na świecie. Nie są natomiast w pełni

zgodne z kryteriami braku skuteczności leczenia lekami I rzutu w Programie NFZ. ( OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 29 października 2012 r., załącznik B.29). Prowadzi to do sytuacji, w której pacjenci mogą być uznani za nieodpowiadających na terapię wg obowiązującego programu NFZ, a zatem usunięci z programu terapeutycznego i jednocześnie nie kwalifikują się do leczenia natalizumabem wg przedstawionych kryteriów. Dotyczy to chorych, którzy

Aktualne kryteria braku skuteczności w programie leczenia immunomodulującego NFZ nie pozwalają na kontynuację terapii u takich chorych. Te kryteria są niezgodne z wytycznymi europejskimi i amerykańskimi, ponieważ w większości wytycznych dotyczących nieskuteczności leczenia uwzględnia się tylko parametry kliniczne (liczba i ciężkość rzutów oraz progresję choroby), a wynik badania MRI jest parametrem dodatkowym. Podkreśla się, że priorytetowe znaczenie mają parametry kliniczne i nie powinno się oceniać skuteczności terapii tylko na podstawie wyniku badania MRI. Jeżeli już używamy wyłącznie kryteriów MRI, to wówczas aby potwierdzić nieskuteczność leczenia należy uwzględnić wszystkie parametry MRI używane w ocenie chorych (nowe zmiany Gd+, nowe hypointensywne zmiany T1, powiększenie hypointensywnych zmian T1, nowe zmiany T2, powiększenie zmian T2). Dopiero wystąpienie 4 lub 5 parametrów w badaniu kontrolnym jest wskazaniem do zmiany terapii tylko w oparciu o kryteria MRI. [1,2]

W mojej ocenie, aktualne zasady prowadzenia programu leczenia stwardnienia rozsianego lekami I jak i II rzutu powinny być ujednoczone i należy zmodyfikować kryteria kontynuacji terapii lekami I rzutu. W obecnej sytuacji część pacjentów może zostać zupełnie pozbawiona leczenia.”

[zgłoszono konflikt interesów]

„Program oceniam pozytywnie.”

„Pacjent podpisując deklarację przystąpienia do leczenia powinien być poinformowany o konieczności i sposobie zgłaszania działań niepożądanych i potencjalnych skutkach ubocznych związanych ze stosowaniem ww. leku.”

[nie zgłoszono uwag – przyp. analityka]

Należy zwrócić uwagę na określenie czasu leczenia w programach leczenia SM. Aktualnie zarówno w programie „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” oraz „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G 35)” maksymalny czas trwania terapii wynosi 60 miesięcy dla interferonów, octanu glatirameru oraz fingolimodu („Łączny czas trwania terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym fingolimodem, nie może przekraczać 60 miesięcy” – zgodnie z zapisami programu). Natomiast w proponowanym projekcie programu „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G 35)” widnieje zapis:

(...)”. W proponowanym projekcie programu lekowego , należy więc rozważyć możliwość, że natalizumab stanie się jedynym lekiem dostępnym dla pacjentów

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązania, które miałyby pozwolić zrównoważyć koszty refundacji produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) dla płatnika publicznego poprzez uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów refundacji wynikającemu z BIA.

Tabela 81. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w latach 2013-2015)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<a href="http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_zal2pdf_24042012.pdf">http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_zal2pdf_24042012.pdf</a>	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

\* - wartość jedynie dla roku 2015;

Rozwiązania zaproponowane przez wnioskodawcę wskazują środki finansowe w wysokości [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 82. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polskie Towarzystwo Neurologiczne - PTN Bartosik-Psujek 2012, Polska	Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulującego w stwardnieniu rozsianym	<p><b>Zalecenia:</b></p> <p>„(...) <b>U pacjentów dotychczas nieleczonych</b>, ale z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM z rzutami i remisjami jako leki pierwszej linii można zastosować natalizumab lub fingolimod (<math>\geq 2</math> ciężkie rzuty w ciągu roku z pozostałym deficytem neurologicznym oraz <math>\geq 1</math> zmiana aktywna [GD+] wykazana w badaniu MR z zastosowaniem kontrastu lub istotny wzrost liczby zmian ogniskowych wykazanych w obrazach T2-zależnych, w porównaniu z wynikami wcześniejszego badania MR.</p> <p>W przypadku braku skuteczności terapii pierwszej linii po 12 miesiącach leczenia można zastosować lek drugiej linii.”</p> <p><b>„Leki drugiej linii w leczeniu immunomodulującym</b></p> <p>Natalizumab (Tysabri) stosuje się tylko w monoterapii, w dawce 300 mg i.v. co 4 tygodnie. Musi być podawany w warunkach umożliwiających obserwację chorego przez co najmniej 2 godziny i zastosowanie aktywnego leczenia przeciwalergicznego w przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowych. Lek należy stosować wyłącznie u osób pełnoletnich, ale nie zaleca się podawania go osobom po 65. Roku życia z uwagi na brak doświadczeń w tym zakresie. Nie należy stosować natalizumabu u chorych z wtórnie i pierwotnie postępującym SM oraz u chorych z niedoborem odporności. (...)”</p> <p><a href="http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=33&amp;indeks_art=360">http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=33&amp;indeks_art=360</a></p>
Central and East European MS Expert Group - CEE MS Expert Group Fazekas 2012, Europa	Miesjce fingolimodu w algorytmie leczenia RRMS	<p><b>Zalecenia:</b></p> <p>Grupa ekspertów wymienia natalizumab jako <b>lek stosowany w II linii leczenia</b> (obok fingolimodu) u pacjentów z wysoką aktywnością choroby nieodpowiadających na stosowanie leków z I linii leczenia. U pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), definiowaną jako 2 lub więcej nawroty powodujące niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI (populacja RES) natalizumab <b>może być stosowany jako terapia I linii</b>.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438392/pdf/10354_2012_Article_123.pdf">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438392/pdf/10354_2012_Article_123.pdf</a></p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Prescrire 2007, Francja	Natalizumab w leczeniu sM	<p><b>Zalecenia:</b> Prescrire nie rekomenduje stosowania natalizumabu u pacjentów z RRMS. Biorąc pod uwagę niedoskonałości oceny skuteczności natalizumabu i potencjalne ryzyko zdarzeń śmiertelnych przy jego długoterminowym stosowaniu, ograniczone korzyści związane z tą terapią nie usprawiedliwiają stosowania jej poza badaniami klinicznymi. Rekomendację sygnowano jako „nieakceptowalne”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Istnieje zbyt mało dowodów, aby stwierdzić, czy natalizumab jest skuteczniejszy niż interferon beta, ponadto ryzyko wystąpienia śmiertelnych zdarzeń niepożądanych jest słabo udokumentowane. Niewiele jest wiadomo o długoterminowym profilu bezpieczeństwa natalizumabu, szczególnie ryzyko wystąpienia infekcji i nowotworów.</p> <p>W I linii leczenia brak jest badań porównujących natalizumab z interferonem beta, dostępne są tylko wyniki porównania z placebo (AFFIRM). Natomiast w badaniu dotyczącym II linii leczenia natalizumab był stosowany w skojarzeniu z interferonem beta w porównaniu do monoterapii interferonem beta. W badaniu AFFIRM wykazano, że natalizumab spowalniał postęp niepełnosprawności, jednakże zgodnie z raportem FDA wynik ten nie jest wiarygodny, ze względu na niewielki procent pacjentów, u których nastąpiło zaostrzenie choroby (18 % vs 27%). W retrospektywnej analizie populacji RES wykazano skuteczność natalizumabu w redukcji rocznej częstości rzutów (0,282 vs 1,455). Należy jednak zwrócić uwagę, że analiza retrospektywna tego typu, bez stratyfikacji dla czynników ryzyka przed randomizacją, może jedynie posłużyć do stworzenia wstępnej hipotezy, która powinna być potwierdzona dalszymi badaniami.</p> <p>W II linii leczenia badanie SENTINEL wykazało przewagę stosowania w populacji SOT natalizumabu w skojarzeniu z interferonem beta w porównaniu do interferonu beta ( + placebo) pod względem redukcji rocznej częstości rzutów oraz odsetka pacjentów z pogorszeniem niepełnosprawności. Jednakże ze względu na brak grupy przyjmującej natalizumab + placebo nie można stwierdzić, czy to terapia skojarzona natalizumab + interferon beta nie jest bardziej efektywna niż monoterapia natalizumabem. Podobnie nie można wykluczyć, że kontynuowanie terapii interferonem beta może być korzystniejsze.</p> <p><a href="http://english.prescrire.org/en/A9FC5D436093DF8961D6C0A37A1FDE14/Download.aspx">http://english.prescrire.org/en/A9FC5D436093DF8961D6C0A37A1FDE14/Download.aspx</a></p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE 2007 (NICE 2010), Wielka Brytania</p>	<p>Natalizumab w leczeniu RRMS o wysokiej aktywności</p>	<p><u>Zalecenia:</u>                      Natalizumab <b>jest rekomendowany</b> jako opcja terapeutyczna <b>jedynie</b> u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), definiowaną jako 2 lub więcej nawroty powodujące niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI (<b>populacja RES</b>).</p> <p>Pacjenci obecnie leczeni, których nie obejmuje niniejsza rekomendacja, powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o jego zaprzestaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u>                      Dwa główne badania RCT dotyczące natalizumabu (są to badania rejestracyjne) oceniały postęp niepełnosprawności wg skali EDSS oraz roczną częstość rzutów choroby. W badaniu AFFIRM porównującym natalizumab z placebo u pacjentów z RRMS, wykonaną analizę post-hoc populacji z wysoką aktywnością choroby (RES - rapidly evolving severe RMMS). Rejestracja dla populacji nie odpowiadającej na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby (SOT - suboptimal therapy group) powstała w oparciu o wyniki badania SENTINEL, porównującego natalizumab skojarzony z interferonem beta z interferonem beta (skojarzonym z placebo). Niemniej jednak terapia skojarzona natalizumab plus interferon beta nie została zarejestrowana ze względu na ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Z tego względu wnioskodawca nie zaprezentował badania SENTINEL w aplikacji złożonej w NICE, natomiast założył, że wyniki ITT badania AFFIRM są odpowiednie dla populacji SOT.</p> <p>Wg NICE Committee wykazano efektywność natalizumabu w populacji RES w porównaniu z placebo (badanie AFFIRM), a także z interferonem beta i octanem glatirameru (porównanie pośrednie). Niemniej jednak w trakcie oceny wniosku grupa ERG (Evidence Review Group) zwróciła uwagę na obarczenie wyników porównania pośredniego pewną dozą niepewności ze względu na to, że dane dla komparatorów dotyczą populacji ogólnej pacjentów z RRMS i nie są zawężone do populacji RES.</p> <p>Wg NICE Committee brak jest bezpośrednich dowodów na kliniczną efektywność monoterapii natalizumabem w populacji SOT.</p> <p><a href="http://guidance.nice.org.uk/TA127/Guidance/pdf/English">http://guidance.nice.org.uk/TA127/Guidance/pdf/English</a></p> <p>W 2010 zaplanowana była aktualizacja rekomendacji NICE. Odroczone ją jednak do roku 2013 – do czasu zakończenia badania SURPASS.</p> <p><a href="http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&amp;o=51103">http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&amp;o=51103</a></p> <p><a href="http://guidance.nice.org.uk/TA127/ReviewDecision">http://guidance.nice.org.uk/TA127/ReviewDecision</a></p>
<p>Royal Australian College of General Practitioners - RACGP 2011, Australia</p>	<p>Stwardnienie rozsiane – diagnostyka, postępowanie, prognoza</p>	<p><u>Zalecenia:</u>                      RACGP wymienia natalizumab jako lek stosowany w <b>II linii leczenia</b> RRSM leczeniu pacjentów nie odpowiadających na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby (SOT - suboptimal therapy group) oraz w <b>I linii leczenia</b> pacjentów ze szczególnie agresywnym przebiegiem choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u>                      W rekomendacji powołano się na wyniki badania AFFIRM, w którym wykazano że natalizumab zmniejsza postęp niepełnosprawności, roczną częstość rzutów i liczbę nowych zmian w obrazie MRI. Zwrócono uwagę, że ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związane ze stosowaniem natalizumabu, ogranicza jego stosowanie.</p> <p><a href="http://www.racgp.org.au/afp/201112/201112Tsang.pdf">http://www.racgp.org.au/afp/201112/201112Tsang.pdf</a></p>

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 83. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Haute Autorité de Santé - HAS 2007, HAS 2012, Francja	Tysabri (natalizumab)	<p><u>Zalecenia:</u> HAS <b>rekomenduje</b> finansowanie natalizumabu we wskazaniach i dawkach przyjętych w ChPL (populacja RES i SOT).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W rekomendacji z 2007 r. odniesiono się do wyników badania AFFIRM wykazującego wyższość natalizumabu w porównaniu do placebo w I linii leczenia RRSM, a także badania SENTINEL wykazującego wyższość natalizumabu stosowanego w skojarzeniu z interferonem beta w porównaniu do monoterapii interferonem beta w II linii leczenia RRSM. Ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa terapii natalizumabem stosowanej powyżej 2 lat, należy uznać, że lek w umiarkowanym stopniu wpływa na poprawę leczenia pacjentów z szybko postępującą, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako wystąpienie dwóch lub więcej nawrotów w ciągu roku powodujących niesprawność pacjenta oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim, niedawnym badaniem MRI (populacja RES).</p> <p>Komitet zwraca uwagę na brak badań porównawczych z mitoksantronem w leczeniu szybko rozwijającej się postaci SM oraz na niewystarczające dane dotyczące skuteczności monoterapii natalizumabem w populacji określonej w ChPL.</p> <p>Biorąc pod uwagę zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa długoterminowej terapii natalizumabem, w tym istnienie planu zarządzania ryzykiem, mającego za główny cel monitorowanie częstości wystąpienia PML i nowotworów u pacjentów przyjmujących natalizumab, HAS planuje po upływie roku przeprowadzenie ponownej oceny dostępnych danych.</p> <p><a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3657_tysabri_ang.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3657_tysabri_ang.pdf</a></p> <p>W lutym 2012 r. dokonano ponownej oceny preparatu Tysabri, ze względu na dokonanie przez EMA ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu Tysabri, związanej z przedłużeniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w kwietniu 2011 r. Odniesiono się do wyników przeprowadzonego we Francji prospektywnego obserwacyjnego badania TYSEDMUS, wyników badań obserwacyjnych przeprowadzonych w innych krajach, wyników obserwacyjnego badania TOP (Europa, Australia, Kanada) oraz danych pochodzących z kontynuacji badań SENTINEL, AFFIRM i GLANCE (natalizumab w skojarzeniu z octanem glatirameru vs octan glatirameru), określonej synonimami STRATA (USA / Europa) - STRATA-LT (długoterminowa obserwacja Europa) - wyniki opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego ECTRIMS 2010.</p> <p>HAS <b>podtrzymał pozytywną rekomendację</b>, wyrażając nadzieję, że u pacjentów przyjmujących Tysabri w dalszym ciągu będzie monitorowana skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.</p> <p><a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/tysabri_29022012_avis_ct_11948.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/tysabri_29022012_avis_ct_11948.pdf</a></p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE 2007 (2010), Wielka Brytania</p>	<p>Natalizumab w leczeniu RRMS o wysokiej aktywności</p>	<p><u>Zalecenia:</u>                      Natalizumab <b>jest rekomendowany</b> jako opcja terapeutyczna <b>jedynie</b> u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozсіяnego (RRMS), definiowaną jako 2 lub więcej nawroty powodujące niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI (<b>populacja RES</b>).</p> <p>Pacjenci obecnie leczeni, których nie obejmuje niniejsza rekomendacja, powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o jego zaprzestaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u>                      Wg NICE Committee stosowanie natalizumabu jest efektywne kosztowo w populacji RES, natomiast natalizumab nie jest kosztowo-efektywny w populacji SOT. Należy jednak zwrócić uwagę na pewne zastrzeżenia do modelu ekonomicznego. Wg ERG pewne obawy budzi ekstrapolacja danych pochodzących z 2-letniego okresu obserwacji w badaniu AFFIRM na 20-letni horyzont czasowy. Zwrócono również uwagę, że dane dotyczące użyteczności i kosztów nie zostały uzyskane z populacji zawężonej do pacjentów z wysoką aktywnością RRMS i mogą być niereprezentatywne ze względu na niski odsetek odpowiedzi. Zwrócono również uwagę, że chociaż model ekonomiczny oparty jest na wynikach badania AFFIRM, to zdaje się przewidywać wyższy poziom trwałej progresji niepełnosprawności niż wykazano w badaniu. Może to powodować przeszacowanie efektywności natalizumabu i przez to prowadzić do korzystniejszych wyników dla współczynników ICER. Należy także wziąć pod uwagę na ograniczone dowody wspierające założenie modelu wnioskodawcy, że natalizumab zmniejsza progresję z RRMS do wtórnie postępującej postaci MS.</p> <p><a href="http://guidance.nice.org.uk/TA127/Guidance/pdf/English">http://guidance.nice.org.uk/TA127/Guidance/pdf/English</a></p> <p>W 2010 zaplanowana była aktualizacja rekomendacji NICE. Odroczone ją jednak do roku 2013 – do czasu zakończenia badania SURPASS.</p> <p><a href="http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&amp;o=51103">http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&amp;o=51103</a></p> <p><a href="http://guidance.nice.org.uk/TA127/ReviewDecision">http://guidance.nice.org.uk/TA127/ReviewDecision</a></p>
<p>Scottish Medicines Consortium – SMC 2007, Wielka Brytania</p>	<p>Natalizumab (Tysabri)</p>	<p><u>Zalecenia:</u>                      Natalizumab <b>jest rekomendowany</b> jako opcja terapeutyczna <b>jedynie</b> u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozсіяnego (RRMS), definiowaną jako 2 lub więcej nawroty powodujące niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI (<b>populacja RES</b>).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u>                      Analiza post-hoc wykonana w kluczowej próbie klinicznej (badanie AFFIRM) dla populacji z wysoką aktywnością choroby (RES - rapidly evolving severe RRMS) wykazała znaczącą redukcję rocznej częstości rzutów i prawdopodobieństwa trwałego postępu niepełnosprawności w 2-letnim okresie obserwacji w porównaniu z placebo. Redukcja częstości rzutów jest istotna klinicznie, jednakże nie jest jasne, jaki ma to znaczenie dla przeciwdziałania lub opóźnienia postępu niepełnosprawności w dłuższym horyzoncie czasowym. W rekomendacji zwrócono uwagę, że najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była reakcja nadwrażliwości, zazwyczaj związana z obecnością przeciwciał przeciwko natalizumabowi. Zasygnalizowano również brak badań porównujących natalizumab z aktywnymi komparatorami.</p> <p>W analizie ekonomicznej przekazanej przez wnioskodawcę porównanie natalizumabu z interferonem beta przeprowadzono w oparciu o wyniki dla natalizumabu w populacji RES pochodzące z badania AFFIRM oraz dane pochodzące z przeglądu Cochrane dotyczącego interferonu beta, z tym że należy zauważyć, że przegląd obejmował populację ogólną RRMS. Analiza wnioskodawcy nie dotyczy populacji nie odpowiadającej na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby (SOT).</p> <p><a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion_Tysabri_Resubmission_FINAL_August_2007_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion_Tysabri_Resubmission_FINAL_August_2007_for_website.pdf</a></p>



Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC 2007 (PBAC 2008, PBAC 2009)	Tysabri (natalizumab)	<p><u>Zalecenia:</u>                      PBAC rekomenduje finansowanie natalizumabu w monoterapii w ramach PBS w leczeniu inicjującym tym preparatem pacjentów ambulatoryjnych z RRMS <math>\geq 18</math> r.ż., u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły <math>\geq 2</math> ciężkie rzuty z pozostałym deficytem neurologicznym oraz w kontynuacji leczenia u pacjentów, u których w trakcie leczenia natalizumabem nie wystąpiła progresja niepełnosprawności i którzy stosowali się do zaleceń lekarza i tolerowali terapię.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u>                      Rekomendację wydano w listopadzie 2007 roku w oparciu o wysoki ale akceptowalny współczynnik kosztów-efektywności w porównaniu z interferonem beta. Terapia natalizumabem jest potrzebna i oferuje znaczące korzyści w porównaniu z interferonem beta pod względem zmniejszania częstości rzutów choroby, przy uwzględnieniu pewnych ograniczeń wynikających z przeprowadzenia porównania pośredniego. Rekomendacja dotyczyła prywatnego lecznictwa szpitalnego.</p> <p><a href="http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B5A97B8C54125D0FCA2573FB00093EF4/\$File/Natalizumab%20TYSABRI%20Biogen%201dec%207.7%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf">http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B5A97B8C54125D0FCA2573FB00093EF4/\$File/Natalizumab%20TYSABRI%20Biogen%201dec%207.7%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf</a></p> <p>W lipcu 2008 dodano zapis, że neurologzy przepisujący natalizumab muszą być zarejestrowani w Tysabri Australian Prescribing Program.</p> <p><a href="http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/BF7E2D29D23130FCA2574A6001B8D65/\$File/positive%20decisions%20websiteV2.pdf">http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/BF7E2D29D23130FCA2574A6001B8D65/\$File/positive%20decisions%20websiteV2.pdf</a></p> <p>W sierpniu 2009 rekomendację rozszerzono o publiczne lecznictwo szpitalne ze względu na nowy instrument podziału ryzyka. W listopadzie 2009 PBAC ograniczyło maksymalną liczbę finansowanych jednostek (wlewów) do jednej, a liczbę powtórzeń – do pięciu. Odnotowano istnienie możliwości wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych oraz konieczność monitorowania skuteczności leczenia pod względem zapobiegania postępowi niepełnosprawności.</p> <p><a href="http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/professional/2010-07-01-Updates_1_July_2010">http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/professional/2010-07-01-Updates_1_July_2010</a>  <a href="http://www.pbs.gov.au/medicine/item/9505g-9624m">http://www.pbs.gov.au/medicine/item/9505g-9624m</a></p>
Committee to Evaluate Drugs – CED 2011, Ontario, Kanada	Tysabri (natalizumab) w leczeniu RRMS	<p><u>Zalecenia:</u>                      CED rekomenduje finansowanie natalizumabu w ramach Exceptional Access Program w monoterapii u dorosłych pacjentów z ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RES-RRMS).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u>                      Rekomendację uzasadniono tym, że natalizumab może być alternatywą dla pacjentów z ciężką postacią SM, u których inne bezpieczniejsze terapie były nieskuteczne. Ze względu na ograniczoną skuteczność natalizumabu w leczeniu RES-RRMS, CED rekomenduje finansowanie natalizumabu w ramach Exceptional Access Program zamiast The Ontario Drug Benefit (ODB) program.</p> <p>W rekomendacji powołano się na wyniki badania AFFIRM porównującego antalizumab z placebo u pacjentów wcześniej nieleczonych. Nie uwzględniono wyników badania SENTINEL, gdyż dotyczyło natalizumabu stosowanego w skojarzeniu z interferonem beta, a wskazanie rejestracyjne dopuszcza tylko monoterapię. Ze względu na ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) Pacjenci przyjmujący natalizumab powinni być monitorowani i włączeni do programu Tysabri Care Program.</p> <p>W rekomendacji zwrócono uwagę na brak badań RCT porównujących natalizumab z innymi terapiami. Koszt terapii natalizumabem jest wyższy niż koszt terapii komparatorami. Zwiększone ryzyko PML może znacząco wpłynąć na efektywność kosztową terapii natalizumabem.</p> <p><a href="http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/tysabri2.pdf">http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/tysabri2.pdf</a></p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2009, Kanada	Tysabri (natalizumab)	<p><u>Zalecenia:</u>                      Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) rekomenduje finansowanie natalizumabu w monoterapii u pacjentów ze zdiagnozowanym SM wg obecnie obowiązujących kryteriów klinicznych i na podstawie obrazów MRI. Pacjenci muszą ponadto spełniać wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brak odpowiedzi na pełny cykl leczenia przynajmniej dwoma lekami immunomodulującymi lub przeciwwskazania do ich stosowania lub ich nietolerancja</li> <li>2. Znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI lub przynajmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu.</li> <li>3. 2 lub więcej nawroty powodujące niesprawność w ciągu jednego roku</li> </ol> <p><u>Uzasadnienie:</u>                      Rekomendację uzasadniono koniecznością zapewnienia opcji terapeutycznej pacjentom z ciężką postacią RRMS, u których leczenie innymi lekami immunomodulującymi było nieskuteczne i którzy wykazują znaczną niepełnosprawność. Powołano się na wyniki badania AFFIRM wykazującego przewagę natalizumabu nad placebo w populacji RES-RRSM, zwrócono jednak uwagę na ograniczenia analizy przeprowadzonej dla tej populacji pacjentów, m.in. brak dowodów na odnośnienie korzyści przez pacjentów wcześniej leczonych. Zwrócono również uwagę na związane ze stosowaniem natalizumabu ryzyko wystąpienia PML i zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny program monitorowania w celu wczesnego wykrywania PML.</p> <p>Współczynniki ICER dla porównania natalizumabu z brakiem terapii i z interferonem beta w populacji RES z badania AFFIRM były znacząco niższe niż współczynniki dla populacji ogólnej badania AFFIRM oszacowane w poprzedniej aplikacji wnioskodawcy, negatywnie rozpatrzonej przez CEDAC w 2007 roku. Analiza farmakoekonomiczna oparta na porównaniu pośrednim natalizumabu z interferonem beta niesie ze sobą pewne ograniczenia. Podmiot odpowiedzialny zaproponował 15% obniżenie ceny względem wniosku złożonego poprzednio.</p>
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – PTAC 2012, Nowa Zelandia	Natalizumab (Tysabri) w leczeniu RRMS	<p><u>Zalecenia:</u>                      Podjęcie decyzji zostało odroczone do czasu otrzymania opinii Neurological Subcommittee i Multiple Sclerosis Treatment Assessment Committee (MSTAC) odnośnie aplikacji złożonej dla natalizumabu i odnośnie optymalnych algorytmów leczenia MS.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u>                      Wyniki porównania pośredniego w analizie wnioskodawcy sugerują, że natalizumab może być bardziej efektywny niż interferon beta i octan glatirameru, ale nie fingolimod, w redukcji rocznej częstości rzutów. Wskazują na brak różnic we wpływie na postęp niepełnosprawności wg skali EDSS w porównaniu do interferonu beta i octanu glatirameru, ale na większą efektywność w porównaniu do fingolimodu. Zdaniem PTAC ze względu na brak bezpośrednich porównań powyższe konkluzje są tymczasowe i nie ma dowodów na różnice między natalizumabem i komparatorami pod względem oddziaływania na postęp niepełnosprawności u pacjentów z SM.</p> <p>Ze względu na brak statystycznych dowodów na występowanie różnic w efektywności klinicznej natalizumabu w subpopulacjach pacjentów RES (badanie AFFIRM) i SOT (badanie SENTINEL) a populacji ogólnej, w analizie kosztów-użyteczności należy uwzględnić łączny efekt osiągnięty we wszystkich tych grupach. Wyniki analizy post-hoc dla populacji RES w badaniu AFFIRM nie różniły się znacząco od wyników otrzymanych dla całej populacji w tym badaniu.</p> <p>Przyszła rekomendacja powinna być oparta na przyszłych algorytmach leczenia MS, z uwzględnieniem złożonego ostatnio wniosku refundacyjnego dla fingolimodu, a także rekomendacji dotyczących zmian kryteriów włączania pacjentów do leczenia komparatorami, które są obecnie finansowane. Interferon beta i octan glatirameru wydają się nie być zbyt efektywną terapią, jednakże są lekami długo stosowanymi o dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa. Wydaje się, że natalizumab i fingolimod mogą mieć porównywalną skuteczność, ale są one stosowane stosunkowo krótko i mają odmienny profil bezpieczeństwa, który nie został jeszcze dobrze poznany w praktyce klinicznej.</p> <p><a href="http://www.pharmac.govt.nz/2012/07/12/2012%2005%20PTAC%20web%20minutes.pdf">http://www.pharmac.govt.nz/2012/07/12/2012%2005%20PTAC%20web%20minutes.pdf</a></p>

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

**Tabela 84. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania antalizumabu w leczeniu RRSM podsumowanie**

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja									Uwagi		
			RES (I linia)			SOT (II linia)			Inna					
			Pozytywna	Pozytywna z ogranicz.	Negatywna	Pozytywna	Pozytywna z ogranicz.	Negatywna	Pozytywna	Pozytywna z ogranicz.	Negatywna			
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTN Bartosik-Psujek 2012	+			+							Natalizumab wymieniany wśród leków drugiej linii w leczeniu immunomodulującym, ale jest rekomendowany również u pacjentów dotychczas nieleczonych, ale z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM z rzutami i remisjami	
	Europa	Panel Ekspertów Fazekas 2012	+			+							Lek stosowany w II linii leczenia, w populacji rES może być stosowany w I linii.	
	Francja	Prescire 2007			+			+					Rekomendacje sygnowano „nieakceptowalne”. Niedoskonałości oceny skuteczności i potencjalne ryzyko zdarzeń śmiertelnych przy długoterminowym stosowaniu.	
	Wielka Brytania	NICE 2007 (2010)	+					+					Natalizumab rekomendowany jedynie w populacji RES. Brak bezpośrednich dowodów na kliniczną efektywność monoterapii natalizumabem w populacji SOT. Pacjenci obecnie leczeni powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia.	
	Australia	RAGCP 2011	+			+							Ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML)	
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2010	+			+							Ponowna oceny ze względu ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka przez EMA – podtrzymano pozytywną rekomendację, potrzeba dalszego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa	
		HAS 2007	+			+							Pozytywna rekomendacja przy zastrzeżeniach do bezpieczeństwa.	
	Wielka Brytania	NICE 2007 (2010)	+					+					Stosowanie natalizumabu jest efektywne kosztowo w populacji RES, natomiast natalizumab nie jest kosztowo-efektywny w populacji SOT.	
		SMC 2007	+										Analiza ekonomiczna przekazana przez wnioskodawcę dotyczyła tylko populacji RES	
	Australia	PBAC 2007	+						+				Rekomendacja dotyczy rozpoczęcia i kontynuacji terapii w RRMS; brak odniesienia do II linii leczenia	
	Kanada	CED 2011		+										Ze względu na ograniczoną skuteczność natalizumabu finansowanie w ramach Exceptional Access Program zamiast Ontario Drug Benefit (ODB) program
		CADTH 2009									+			Natalizumab rekomendowany w populacji RES, ale w III linii leczenia lub przy przeciwwskazaniach do stosowania lub nietolerancji innych leków immunomodulujących
Nowa Zelandia	PTAC 2012												Podjęcie decyzji zostało odroczone do czasu otrzymania opinii Neurological Subcommittee i MSTAC odnośnie aplikacji i optymalnych algorytmów leczenia MS.	

### 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 85. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA



Państwo	Opis warunków	Opis warunków	Opis warunków	Opis warunków
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]




## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

**Tabela 86. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania natalizumabu w leczeniu RRSM**

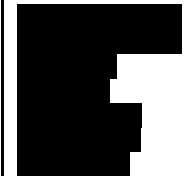
Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
 [zgłoszono konflikt interesów]	<p>Wnioskowany lek zmniejsza znamiennie odsetek osób niepełnosprawnych dotkniętych stwardnieniem rozsianym (SM), pozwala na powrót chorych do czynnego życia i pracy zawodowej, poprawia istotnie sprawność ruchową, powstrzymuje postęp choroby, zapobiega wystąpieniu lub pogłębieniu się inwalidztwa - przynosząc istotne i udokumentowane korzyści społeczne. We wszystkich wymienionych parametrach oddziałuje ok. dwukrotnie skuteczniej, niż dotychczas stosowane postępowanie immunomodulacyjne. Lek posiada udowodniony wpływ na poprawę jakości życia, zmniejsza liczbę hospitalizacji związanych z SM, dają szansę na życie bez klinicznych i radiologicznych objawów choroby.</p> <p>Szczególnie wyraźny efekt terapeutyczny obserwuje się w populacji pacjentów z ciężką aktywną postacią choroby, charakteryzującej się ciężkimi i częstymi rzutami i szybko postępującym upośledzeniem funkcjonalnym.</p>	<p>Nie dostrzegam przyczyn, dla których wnioskowana technologia/lek nie miałyby być finansowane ze środków publicznych</p>	<p>Dwukrotnie wyższa skuteczność wnioskowanego leku w populacji ogólnej badań klinicznych, znalazła pełne potwierdzenie w rzeczywistej praktyce klinicznej, na co wskazują wyniki dużych rejestrów klinicznych. Zapewnienie dostępu pacjentów do leczenia natalizumabem ma szczególne znaczenie społeczne i ekonomiczne: SM jest chorobą ludzi młodych, w pełni ich sił zawodowych i rozwoju indywidualnego. Wydłużenie okresu czynności zawodowej u tych chorych istotnie zmniejsza finansowe obciążenie ze źródeł społecznych: NFZ, ZUS, KRUS, PFRON.</p> <p>Dla grupy pacjentów z szybko postępującą aktywną postacią SM natalizumab jest najlepszą opcją terapeutyczną, jako jedyną rekomendowaną przez angielski instytut HTA.</p>
 [zgłoszono konflikt interesów]	<p>W chwili obecnej nie ma w Polsce leku refundowanego w terapii SM dla pacjentów u których obserwuje się dalszą aktywność choroby pomimo leczenia interferonem beta lub glatiramerem. Nie ma też leku refundowanego dla pacjentów, którzy od początku choroby chorują w sposób szczególnie aktywny rokujący bardzo szybki rozwój niesprawności. Obie te sytuacje stawiają pacjentów w dramatycznej sytuacji niemożności zastosowania leczenia pomimo istnienia leków zarejestrowanych w tych obu wskazaniach.</p>	<p>Nie widzę takich przyczyn.</p>	<p>Wnioskowanie o refundowanie terapii Tysabri w obu wskazaniach tzn. dla pacjentów z SM nie odpowiadających na leczenie interferonem beta lub glatiramerem, jak również dla pacjentów rozpoczynających chorowanie w sposób agresywny i szybko postępujący ma pełne uzasadnienie. Tysabri jest lekiem zarejestrowanym przez EMA i refundowanym we wszystkich krajach Unii Europejskiej. Lek ten jak dotychczas jest najbardziej skutecznym lekiem w redukcji rzutów choroby i hamowania tempa rozwoju niesprawności neurologicznej.</p>



Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>[zgłoszono konflikt interesów]</p>	<p>Tysabri (natalizumab) jest lekiem, zarejestrowanym przez FDA i EMEA oraz rekomendowanym przez NTCE do leczenia stwardnienia rozsianego szczególnie u chorych z bardzo aktywnym przebiegiem choroby. Należy podkreślić również, że Tysabri jest objęty refundacją w większości krajów EU.</p> <p>Skuteczność leczenia natalizumabem w została potwierdzona w dużych, randomizowanych badaniach. Lek jest prawie 2-krotnie bardziej skuteczny niż interferon beta lub octan glatirameru. W dwuletnim badaniu III fazy badania AFFIRM stwierdzono, że natalizumab zmniejsza roczną częstość rzutów o 68% i o 92% liczbę aktywnych ognisk Gd+ stwierdzanych w badaniu MRI.</p> <p>W chwili obecnej Tysabri jest najbardziej skutecznym lekiem zarejestrowanym do leczenia chorych z SM-em, szczególnie chorych z bardzo aktywną postacią choroby. Zaobserwowano, że w odniesieniu do tej grupy chorych jest 16 razy bardziej skuteczny w stosunku do placebo, natomiast tylko 5-krotnie w odniesieniu do ogólnej populacji chorych z SM-em.</p> <p>W chwili obecnej w Polsce chorzy, u których leczenie lekami immunomodulacyjnymi nie daje pozytywnego efektu lub chorzy u których stwierdza się od początku bardzo aktywną postać choroby są pozbawieni możliwości skutecznego leczenia ze względu na brak refundacji.</p>	<p>Nie ma żadnych merytorycznych przesłanek, które mogłyby uzasadniać odmowę finansowania ze środków publicznych programu lekowego.</p>	<p>W pełni popieram wprowadzenie programu lekowego: Leczenia stwardnienia rozsianego natalizumabem. Tysabri jest znanym na całym świecie lekiem stosowanym w leczeniu chorych z stwardnieniem rozsianym, u których proces chorobowy jest bardzo aktywny. Jest lekiem innowacyjnym, pierwszym przeciwciałem monoklonalnym dopuszczonym do stosowania u chorych z rzutowo-remitującą postacią SM-u. Wysoka skuteczność Tysabri wiąże się z jego specyficznym działaniem, Natalizumab poprzez blokowanie integralności alfa 4 ogranicza przenikanie limfocytów przez śródbłonek, co powoduje że aktywne limfocyty nie przechodzą do ośrodkowego układu nerwowego. Leczenie Tysabri prowadzi do redukcji lub całkowitego zaniku klinicznych oraz radiologicznych oznak aktywności choroby, dzięki czemu zmniejsza się liczba hospitalizacji oraz w sposób istotny poprawia się jakość życia.</p> <p>W Polsce do chwili obecnej w ramach programu lekowego jest refundowane jedynie leczenie immunomodulacyjne tzw. lekami I rzutu (interferon beta, octan glatirameru), które ma ograniczoną skuteczność zwłaszcza w przypadku agresywnych postaci SM-u. W przypadku braku efektu terapii tzw. lekami I rzutu nie ma w Polsce możliwości stosowania innych metod terapii poza mitoksantronem, który jest obciążony dużym ryzykiem wystąpienia powikłań kardiologicznych i praktycznie jest zalecany jedynie w postaci wtórnie postępującej choroby.</p> <p>Ze względu na szczególnie istotną poprawę stanu klinicznego chorych z bardzo aktywną postacią choroby Tysabri zgodnie z złożonym wnioskiem powinien być stosowany u chorych, u których leczenie lekami immunomodulacyjnymi nie dało pozytywnego efektu jak również u chorych, u których od początku zachorowania przebieg choroby jest gwałtowny.</p> <p>Należy podkreślić, że SM występuje przeważnie u młodych chorych, którzy są aktywni zawodowo. Duża aktywność choroby, która jak wynika z obserwacji klinicznych występuje u ok. 10% chorych, powoduje, że w krótkim czasie stają się oni niezdolni do pracy ani do samodzielnej egzystencji.</p> <p>Proponowany Program Lekowy przeznaczony jest dla chorych z bardzo aktywnym procesem chorobowym, którzy bez tej metody terapii nie mają szans na stabilizację procesu chorobowego i którzy w krótkim czasie staną się w pełni niepełnosprawni.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
 [zgłoszono konflikt interesów]	<p>Aktualne zasady leczenia stwardnienia rozсіяnego (sclerosis multiplex SM) przebiegającego z rzutami i remisjami rekomendują trójstopniowy algorytm terapii: Leki I rzutu – interferon beta, octan glatirameru, leki II rzutu – natalizumab, fingolimod oraz leki III rzutu – Mitoxantron i terapie ratunkowe lub leki niezarejestrowane. Każdy preparat używany w terapii SM ma określone zasady stosowania. W przypadku braku odpowiedzi na terapię stosowana jest eskalacja leczenia, przy wystąpieniu objawów ubocznych stosuje się najpierw zamiennie preparaty w tej samej kategorii, a w przypadku braku efektu wprowadza leki II lub III rzutu. Odrębne wytyczne są w przypadku pacjentów, którzy od początku choroby mają bardzo agresywny przebieg i są zagrożeni szybko postępującym kalectwem. U takich chorych powinno się zastosować leki II rzutu od początku choroby. Lekiem II rzutu jest natalizumab i powinien być finansowany ze środków publicznych ponieważ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Natalizumab jest lekiem, zarejestrowanym przez FDA jako lek I rzutu w bardzo agresywnie przebiegającym SM lub jako lek II rzutu po nieskuteczności leczenia immunomodulującego. W Europie (EMA) ma rejestrację tylko jako lek II rzutu, ale jest objęty refundacją ze środków publicznych w większości krajów UE.</li> <li>2. Skuteczność leczenia natalizumabem została potwierdzona w dużych, randomizowanych, kontrolowanych placebo i przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach klinicznych. W badaniu rejestracyjnym wykazano, że 24 miesięczna terapia natalizumabem zmniejszyła roczny wskaźnik rzutów o 68% w całej grupie badanej oraz o 81% w subpopulacji z najbardziej aktywną postacią choroby, ryzyko progresji niesprawności o 42% i liczbę nowych lub powiększających się zmian T2 w obrazie MRI o 83% w porównaniu do placebo.</li> <li>3. Badania post marketingowe prowadzone jako wieloośrodkowe, prospektywne obserwacje pacjentów przyjmujących natalizumab potwierdzają istotny spadek rocznego współczynnika rzutów w porównaniu do okresu przed leczeniem oraz redukcję progresji niesprawności. Korzystny wpływ terapii utrzymuje się zarówno u pacjentów dotychczas nieleczonych jak i u tych, u których natalizumab zastosowano po niepowodzeniu terapii immunomodulującej.</li> <li>4. Oceniono profil bezpieczeństwa natalizumabu i zostały określone potencjalne objawy uboczne. Oszacowano prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych objawów niepożądanych, a szczególnie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Określono czynniki ryzyka rozwoju PML oraz sposób ich monitorowania.</li> <li>5. Jest to lek stosowany dożylnie raz na 4 tygodnie. Pozostałe leki stosowane w stwardnieniu rozсіяnym są podawane w iniekcjach podskórnych lub domięśniowych. Nowa formuła zmniejsza częstość przyjmowania leku co ma istotne znaczenie w długotrwałej terapii.</li> </ol>	<p>Nie ma powodów medycznych aby program lekowy: „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozсіяnym (ICD-10 G35.0)” nie był finansowany ze środków publicznych dla dokładnie określonej grupy chorych.</p>	<p>Wnioskowana technologia „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozсіяnym (ICD-10 G35.0)” powinna być finansowana ze środków publicznych ponieważ stanowi jeden z elementów prawidłowej terapii stwardnienia rozсіяnego. Aktualnie w Polsce, w ramach programów lekowych nie ma żadnego typowego leku II rzutu zgodnego z rekomendacjami i algorytmami postępowania w terapii stwardnienia rozсіяnego. Chorzy którzy nie odpowiadają na leczenie I rzutu są leczeni schematami o niepotwierdzonej skuteczności w takich wskazaniach (octan glatirameru) lub immunosupresją przy użyciu mitoxantronu. Pacjenci z bardzo agresywnym przebiegiem choroby albo mają wielokrotnie powtarzane kuracje dużymi dawkami metylprednizolonu albo są leczeni mitoxantronem. Takie leczenie ma ograniczony czas stosowania i jest związane z powstawaniem poważnych objawów niepożądanych.</p> <p>Kryteria kwalifikacji do programu leczenia natalizumabem obejmują obie te grupy i preferują chorych z dużą aktywnością rzutową choroby. Ponieważ badania kliniczne i dane z badań postmarketingowych wykazały bardzo wysoką skuteczność natalizumabu w redukcji częstości rzutów i zahamowaniu progresji choroby, więc możliwość zastosowania natalizumabu jest pożądana z punktu widzenia klinicznego. Z drugiej strony terapia może prowadzić do poważnych objawów niepożądanych, dlatego konieczne jest bardzo dokładne określenie ryzyka pojawienia się PML przed rozpoczęciem leczenia i prowadzenia terapii w wyspecjalizowanych ośrodkach.</p> <p>Uważam, że włączenie leczenia natalizumabem do finansowania ze środków publicznych jest konieczne, ale dla ściśle określonej grupy chorych z uwzględnieniem wszystkich czynników ryzyka.</p>



**Opinie organizacji reprezentujących pacjentów**

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Zwolnienie postępu choroby i niepełnosprawności, w tym:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Redukcja rocznego odsetka rzutów o 68% w populacji ogólnej i aż o 81 % w subpopulacji z najbardziej aktywną postacią choroby: źródła: badanie AFFRIM (Havrdova, Galetta, Hudchison &amp; Stefoski, 2009), Kelkar &amp; Farmer 2001; Wiendl i inni 2011; Philips i inni 2011;</li> <li>2.Znacząca poprawa sprawności mierzona na skali EDSS (Ke kar &amp; Farmer, 2011) (Philips i inni, 2011) w tym:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>-chodzenie (Holmen 2010)</li> <li>-męczyliwość (Kane i inni 2011) (Yidiz, Tettenborn &amp; Putzki 2011) (lafaldano i inni 2011)</li> <li>-funkcje pęcherza (Khatri, Folley, Kramer, You and Warth, 2011) -jakość życia (quality of life) (lafandano I inni, 2011), (Philips I inni 2011)</li> <li>-procesy poznawcze (Kane i inni 2011) (Kelkar &amp; Farmer, 2011) (lafaldano i inni 2011)</li> <li>-wzrok (Balcer L, Galetta S; Calabresi P et al. Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis; Neurology 2007; 68; 1299-1304)</li> </ul> </li> </ol> <p>Przewidywana w programie terapeutycznym grupa chorych o najcięższym przebiegu w chwili obecnej pozbawiona jest skutecznych metod leczenia i terapii ratunkowej w przypadku nieskuteczności interferonów. Jednocześnie ta grupa pacjentów, ze względu na ciężkość rzutów choroby najbardziej narażona jest na szybko postępującą niepełnosprawność. Częste i ciężkie rzuty są złym czynnikiem prognostycznym SM (Degenhardt, Ramagopalan, Scalfari, Ebers; Clinical prognostic factors in multiple sclerosis:a natural history review. Nat Rev Neurolo 2009 Dec; 5(12):672-82), zaś wczesne leczenie ciężkiej aktywnej postaci SM skutecznymi preparatami opóźnia rozwój niepełnosprawności (Lerat, Yaouanq, Le Page, Coustans, Laplaud, Oger, Edan; Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain 2010 Jul; 133(Pt7):190-13)</p> <p>Podawanie natalizumabu niesie ze sobą ryzyko pojawienia się PML (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia). Od czasu stwierdzenia przypadków PML prowadzone były badania, dzięki którym udało się określić czynniki ryzyka (przeciwciała przeciw wirusowi JC, wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych; dostępne testy diagnostyczne do wykrywania przeciwciał JCV) i, co za tym idzie, odpowiednią kontrolę pacjentów (Mult Scler. 2012 Feb; 18(2): 143-52; Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab.Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, Kappos L, Kieseier BC, Montalban X, Olsson T. Source: Danish Multiple Sclerosis Center, Department of Neurology, Rigshospitalet and Copenhagen University, Denmark. pss(g)rh.dk) oraz (Pract Neurol, 2012 Feb;12(1):25-35. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach to risk profiling and monitoring.Hunt D, Giovannoni G. : Source: Department of Clinical Neurosciences, University of Edinburgh, Edinburgh, UK. david.hunt(a)lunt.\$cot.nhs.uk)</p> <p>Lek jest objęty refundacją w większości krajów Europy, posiada również pozytywne oceny najważniejszych agencji HTA (NICE, SMC, PBAC; HAS, CADTH), zaś w 2010 roku uzyskał również pozytywną rekomendację Prezesa AOTM.</p>	<p>Brak</p>	<p>Leczenie Natalizumabem jest włączone do standardu leczenia rekomendowanego przez Parlament Europejski w ramach „A Code of Good Practice on the Rights and Quality of Life of People Affected by Multiple Sclerosis” wraz ze szczegółowymi wytycznymi w dokumencie „A Basic and Escalating Immunomodulatory Therapy of Multiple Sclerosis” (<a href="http://www.msHn-europe.com/w3rJ">http://www.msHn-europe.com/w3rJ</a> dokumentearchiy/mstcgimmunomod.therapiesupdateemsp0112Q7.pdf) opracowanym przez kiludziesięciu specjalistów w ramach międzynarodowej grupy Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG).</p> <p>Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozсіяnego od lat dąży do tego, aby pacjenci w Polsce mieli dostęp do skutecznych terapii, zgodnych ze standardami światowymi, pozwalającymi na zwolnienie postępu choroby, niepełnosprawności i poprawy jakości życia osób chorych, a co za tym idzie również ich rodzin (wraz z postępującą niepełnosprawnością jej kosztami obarczona jest również rodzina, zmuszona do opieki nad chorym). Niestety, w kolejnych badaniach Barometru SM (European MS Platform) Polska ciągle zajmuje jedno z ostatnich miejsc w Europie (2009 - 2 od końca; 2011 - 3 od końca) pod względem jakości życia z SM jest to w tym kiem m.in. ograniczeń związanych z dostępem do innowacyjnych terapii.</p> <p>Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozсіяnego stoi na stanowisku, że leczenie immunomodulujące powinno być dostępne dla wszystkich pacjentów reagujących na tę formę leczenia i powinno być stosowane tak długo, jak długo przynosi efekty. Lekarz powinien mieć możliwość zastosowania terapii najbardziej adekwatnej dla danego pacjenta a także zaproponowania jego zmiany, jeśli pacjent na terapię nie reaguje. Obecnie w ramach przyjętej refundacji lekarze i pacjenci pozbawieni są możliwości tzw. leczenia drugorzutowego lekami innowacyjnymi finansowanymi ze środków publicznych. W większości krajów europejskich lekarze mają możliwość korzystania z tych terapii zgodnie z proponowanymi standardami i algorytmem postępowania.</p> <p>Należy również podkreślić, iż obecnie lekarze i pacjenci pozostawieni są w sytuacji braku możliwości kontynuowania leczenia w przypadku zaostrzenia choroby i nieskuteczności leczenia lekami dostępnymi w ramach programu terapeutycznego, bowiem miesięczny koszt terapii finansowanej out-of-pocket przekracza możliwości osoby chorej i jej rodziny - kryterium katastrofalnych kosztów terapii predysponujących ją do publicznego finansowania (Criteria for Public Spending on Health Care - Musgrove, Health Economics in Development, The World Bank 2004). Szczególnie istotny jest też fakt, iż stwardnienie rozсіяne jest chorobą przewlekłą, zaś wysokie koszty związane z chorobą i niepełnosprawnością, szczególnie w przypadku niefinansowania skutecznych technologii medycznych ze środków publicznych, prowadzą do ekonomicznej i społecznej degradacji osób chorych i ich rodzin.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Zwolnienie postępu choroby i niepełnosprawności w tym:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Redukcja rocznego odsetka procentowego rzutów o 68 proc.: źródło badanie AFFIRM (Havrdova, Galetta, Hudchinson, &amp; Stefoski, 2009) (Kelkar &amp; Farmer, 2011) (Wiendl, i inni, 2011) (Philips, i inni, 2011)</li> <li>2.Znacząca poprawa sprawności mierzona w skali EDSS (Kelkar &amp; Farmer, 2011) (Philips, i inni, 2011), w tym:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chodzenie (Holmen, 2010)</li> <li>• Męczyliwość (Kane, i inni, 2011) (Yildiz, Tettenborn, &amp; Putzki, 2011) (lafaldano, i inni, 2011)</li> <li>• Funkcję pęcherza (Khatri, Folley, Kramer, You, &amp; Warth, 2011)</li> <li>• Jakość życia (quality of life) (lafaldano, i inni, 2011) (Philips, i inni, 2011)</li> <li>• Procesy poznawcze (Kane, i inni, 2011) (Kelkar &amp; Farmer, 2011) (lafaldano, i inni, 2011)</li> </ul> </li> </ol> <p>Podanie natalizumabu rodzi ze sobą ryzyko pojawienia się PML, tj postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii. Może ono jednak być znacznie zredukowane przez odpowiednią kontrolę pacjentów. Obecnie znane są bowiem czynniki ryzyka PML. (Sandrock, i inni, 2011).</p> 	<p>Brak</p>	<p>Leczenie natalizumabem zostało włączone do tzw. Złotego standardu rekomendowanego przez Parlament Europejski w ramach „A Code of Good Practice on the Rights and Quality of Life of People Affected by Multiple Sclerosis. Standard ten został opracowany przez kilkudziesięciu specjalistów zajmujących się stwardnieniem rozсіяnym, którzy weszli w skład międzynarodowej grupy: Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Standard ten został przygotowany w 2003 roku, poprawiony w 2005 roku i ponownie poddany rewizji w związku z włączeniem natalizumabu w 2008 roku.</p> <p>Obecnie lek ten jest refundowany na różnych zasadach w 30 krajach europejskich. Programy refundacyjne istnieją nawet w takich krajach jak Bułgaria (finansowany przez szpitale ze specjalnych funduszy na ten cel), w Rumunii (MZ ustala roczny limit pacjentów), Słowacja (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi) czy Węgry (odpłatność 1 euro za opakowanie).</p> <p>Należy podkreślić, że lek ten jest stosowany u pacjentów z agresywną postacią stwardnienia rozsianego, zarówno jako lek drugiego jak i pierwszego rzutu. Jest to istotne gdyż, jako lek drugiego rzutu powinien być on stosowany wymiennie z fingolimodem. Oba leki są bardzo silnymi preparatami, mającymi sporo przeciwwskazań i ich dobrane powinno być uzależnione od stanu zdrowia pacjenta oraz przebiegu jego dotychczasowego leczenia. Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania fingolimodu (np. problemy kardiologiczne), mający agresywną postać SM powinien być leczony natalizumabem. Tym samym nadal ma zatem szansę na zwolnienie postępów choroby i niepełnosprawności.</p> <p>Program ten daje też możliwość wdrożenia leczenia natalizumabem jako lekiem pierwszego rzutu dla osób z bardzo agresywnym SM. Jest to około 100 osób w skali roku. Ponieważ ich SM postępuje bardzo szybko konieczne jest wdrożenie tego rodzaju leczenia jak najszybciej, gdyż po 12 miesiącach leczenia interferonami beta lub octanem glatirameru może dojść do znacznego i nieodwracalnego postępu niepełnosprawności. Obecnie nie ma leku pierwszego rzutu dla pacjentów, którzy mają od początku agresywną postać choroby.</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

W dniu 19.10.2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 18.10.2012 r., pismo znak: MZ-PLA-460-16983-1/EM/12, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml), w ramach programu lekowego „**Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (CD-10 G35.0)**”.

Wraz z pismem zlecającym przekazano projekt programu lekowego – w wersji uzgodnionej z Ministerstwem Zdrowia oraz prośbę o zwrócenie uwagi na zapisy w pkt. 3 pisma z uwagami do zapisów programu przekazanego przez [REDAKTION] oraz zawarcie stanowiska w powyższej kwestii w rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych”. Brzmienie punktu 3 wspomnianego pisma jest następujące: „W przypadku ewentualnych zastrzeżeń przy analizie farmakoekonomicznej można przyjąć zasadę [REDAKTION]

Produkt leczniczy Tysabri (natalizumab) zarejestrowany jest w procedurze centralnej od 27.06.2006 r. (przedłużenie pozwolenia 27.06.2011 r.)

Wnioskowane wskazania wynikające ze złożonej propozycji programu lekowego

[REDAKTION]

Wskazania te odpowiadają wskazaniami rejestracyjnym.

### Problem zdrowotny

„Stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w centralnym systemie nerwowym”

„Polska pod względem chorobowości znajduje się w pierwszej dziesiątce przebadanych w 2008 roku przez WHO krajów świata, ze współczynnikiem chorobowości 120 na 100 000 osób. (...) Dane dotyczące zapadalności na stwardnienie rozsiane w Polsce pozwalają na szacowanie rocznej liczby nowych przypadków w zakresie od 1,43/100 tys. ludności do 4,40/100 tys. ludności, co w przybliżeniu przekłada się na 500–1700 nowych zachorowań rocznie.”

Stosowane w przypadku SM leczenie można podzielić na trzy zasadnicze składowe: leczenie rzutu choroby, leczenie modyfikujące przebieg choroby, leczenie objawowe.

### Alternatywne technologie medyczne

Ekspertki wskazują jako alternatywę do natalizumabu inne leki modyfikujące przebieg choroby: interferony beta 1a i 1b oraz octan glatirameru (obecnie finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”), a także fingolimod (wg Projektu Obwieszczenia Ministra Zdrowia ma być finansowany od 1 stycznia 2013 r. w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G).”) Jako alternatywa wskazywany jest również mitoksantron - lek immunosupresyjny.

## Skuteczność kliniczna

W badaniach randomizowanych, w 2-letnim horyzoncie czasowym, w **porównaniu bezpośrednim**, wykazano przewagę natalizumabu nad placebo pod względem najistotniejszych punktów końcowych:

### •ryzyko wystąpienia rzutu choroby

#### ○roczny wskaźnik rzutu (średnia):

- AFFIRM: 0,23 (NAT) vs 0,73 (PLC),  $MD_{95\%CI} = -0,50 [-0,63; -0,37]$ ,  $p < 0,001$  (**I linia leczenia, populacja ogólna** pacjentów z różnym stopniem aktywności SM);
- AFFIRM: 0,28 (NAT) vs 1,46 (PLC),  $MD_{95\%CI} = -1,18 [-1,88; -0,48]$ ,  $p < 0,001$  (**I linia leczenia, wyodrębniona retrospektywnie populacja pacjentów z szybko postępującą chorobą, o wysokiej aktywności – populacja RES**);
- SENTINEL: 0,34 (NAT+INF $\beta$ ) vs 0,75 (PLC+ INF $\beta$ ),  $MD_{95\%CI} = -0,41 [-0,51; -0,31]$ ,  $p = 0,001$  (**II linia leczenia, populacja pacjentów, u których doszło do co najmniej jednego rzutu choroby pomimo stosowania terapii interferonami przez 12 mies – populacja SOT**);

#### ○niewystąpienie rzutu (% pacj.):

- AFFIRM: 72 (NAT) vs 46 (PLC),  $OR_{95\%CI} = 3,04 [2,29; 4,03]$ ,  $RD_{95\%CI} = 0,26 [0,20; 0,33]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 4 [4; 6]$ ,  $p < 0,001$  (**I linia leczenia, populacja ogólna**);
- AFFIRM: 68 (NAT) vs 23 (PLC),  $OR_{95\%CI} = 7,21 [3,62; 14,38]$ ,  $RD_{95\%CI} = 0,46 [0,33; 0,59]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 3 [2; 4]$ ,  $p < 0,001$  (**I linia leczenia, populacja RES**);
- SENTINEL: 61 (NAT+INF $\beta$ ) vs 37 (PLC+INF $\beta$ ),  $OR_{95\%CI} = 2,63 [2,07; 3,32]$ ,  $RD_{95\%CI} = 0,24 [0,18; 0,29]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 5 [4; 6]$ ,  $p < 0,001$  (**II linia leczenia, populacja SOT**);

### •progresja choroby w skali EDSS:

#### ○całkowita zmiana wyniku EDSS (średnia)

- AFFIRM: 0,04 (NAT) vs 0,41 (PLC),  $MD_{95\%CI} = -0,37 [-0,52; -0,22]$ ,  $p < 0,001$  (**I linia leczenia, populacja ogólna**); **brak danych dla populacji RES**;
- SENTINEL: 0,15 (NAT+INF $\beta$ ) vs 0,30 (PLC+INF $\beta$ ),  $MD_{95\%CI} = -0,15 [-0,27; -0,03]$ ,  $p = 0,011$  (**II linia leczenia, populacja SOT**);

#### ○utrwalona progresja SM utrzymująca się przez 12 tygodni (% pacj.):

- AFFIRM: 17 (NAT) vs 29 (PLC),  $OR_{95\%CI} = 0,51 [0,37; 0,70]$ ,  $RD_{95\%CI} = -0,12 [-0,18; -0,06]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 9 [6; 17]$ ,  $p < 0,001$  (**I linia leczenia, populacja ogólna**);
- AFFIRM: 14 (NAT) vs 29 (PLC),  $OR_{95\%CI} = 0,40 [0,19; 0,81]$ ,  $RD_{95\%CI} = -0,15 [-0,28; -0,03]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 7 [4; 39]$ ,  $p = 0,029$  (**I linia leczenia, populacja RES**);
- SENTINEL: 23 (NAT+INF $\beta$ ) vs 29 (PLC+INF $\beta$ ),  $OR_{95\%CI} = 0,74 [0,57; 0,96]$ ,  $RD_{95\%CI} = -0,06 [-0,11; -0,01]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 18 [10; 130]$ ,  $p = 0,02$  (**II linia leczenia, populacja SOT**);

#### ○nieaktywne SM z uwzględnieniem progresji wg EDSS utrzymującej się przez 24 tygodnie (% pacj.)

- AFFIRM: 38 (NAT) vs 8 (PLC),  $OR_{95\%CI} = 6,70 [4,31; 10,41]$ ,  $RD_{95\%CI} = 0,29 [0,24; 0,34]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 4 [3; 5]$ ,  $p < 0,0001$  (**I linia leczenia, populacja ogólna**);
- AFFIRM: 27 (NAT) vs 2 (PLC),  $OR_{95\%CI} = 21,89 [2,93; 163,34]$ ,  $RD_{95\%CI} = 0,26 [0,18; 0,34]$ ,  $NNT_{95\%CI} = 4 [3; 6]$ ,  $p < 0,0001$  (**I linia leczenia, populacja RES**);
- brak danych dla II linii leczenia (populacja SOT).**

Stosowanie NAT zamiast PLC we **wszystkich** ocenianych **populacjach** wiąże się również z istotną statystycznie redukcją wystąpienia nowych i/lub powiększających się zmian demielinizacyjnych widocznych w obrazach MRI oraz **poprawą jakości życia** mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-36 i VAS (dla populacji RES dane dostępne z abstraktu konferencyjnego).

W 2-letnim horyzoncie czasowym, w **porównaniu bezpośrednim**, wykazano **przewagę** natalizumabu nad aktywnymi komparatorami dla populacji ogólnej (fingolimod FNG, interferon beta INF $\beta$ , octan glatirameru GA) pod względem redukcji częstości rzutów, natomiast pod względem wpływu na progresję choroby uzyskane wyniki są niejednoznaczne: średnia zmiana EDSS w trakcie terapii NAT była niższa niż w trakcie terapii FNG, ale nie różniła istotnie statystycznie od pozostałych interwencji (INF $\beta$  i GA). W przypadku NAT i FNG wykazano istotne statystycznie zwiększenie odsetka pacjentów wolnych od objawów choroby aktywnej, natomiast dla pozostałych opcji terapeutycznych (INF $\beta$ , GA) ten punkt końcowy nie był raportowany. Według analizy wnioskodawcy, dane z badań obserwacyjnych wskazują, że wzajemne różnice pomiędzy efektywnością NAT i komparatorów obserwowane w porównaniu pośrednim dla populacji ogólnej, będą również utrzymywać się u pacjentów z wysoką aktywnością choroby, czyli w podgrupie uprzednio nieskutecznie leczonej innymi lekami immunomodulującymi (SOT), jak również w podgrupie z szybko postępującą postacią choroby (RES).

## Skuteczność praktyczna

Wyniki skuteczności praktycznej dotyczą **pierwszej linii leczenia** i wydają się być **spójne** z wynikami uzyskanymi eksperymentalnie (AFFIRM). Wskazują na niską roczną częstość rzutów, stabilizację choroby

wyrażoną wg skali EDSS oraz wyciszenie klinicznych i radiologicznych cech aktywności choroby. Brak wyników skuteczności praktycznej dla II linii leczenia natalizumabem.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Na podstawie bezpośredniego porównania natalizumabu z placebo, nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami odnośnie utraty z badania ogółem, a także z powodu wystąpienia działań niepożądanych (AEs) oraz szansy wystąpienia ciężkich AEs. Jednocześnie szczegółowa analiza bezpieczeństwa wskazała, że monoterapia NAT zwiększała częstość występowania: zmęczenia, reakcji alergicznych, reakcji uogólnionych po podaniu leku, dreszczy, infekcji pochwy oraz infekcji skóry. W I linii leczenia raportowano 2 zgony w grupie pacjentów leczonych NAT lub interferonem w skojarzeniu z placebo w II linii leczenia, wykluczono jednak związek tych zgonów z otrzymywaną terapią. W trakcie stosowania terapii skojarzonej NAT+INFβ odnotowano 2 przypadki PML.

Na podstawie porównania pośredniego z aktywnymi komparatorami, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów utraconych z badania z jakiegokolwiek przyczyny, jak również z powodu AEs.

Wg ChPL w badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1617 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem przez maksymalnie 2 lata, działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 5,8% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 4,8%). W okresie 2 lat trwania badań działania niepożądane leku zgłosiło 43,5% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 39,6%). W badaniach z kontrolą placebo u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem w zalecanej dawce największą częstość działań niepożądanych stwierdzano dla: zawrotów głowy, nudności, pokrzywki i dreszczy związanych z infuzjami.

Wg ChPL oraz doniesień literaturowych stosowanie natalizumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) - oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia produktem Tysabri.

Wg danych literaturowych dodatkowym ryzykiem związanym ze stosowaniem natalizumabu jest tendencja do pogorszenia się choroby po zaprzestaniu leczenia (Freedman 2012).

Producent leku Tysabri zaprojektował i wdrożył plany zarządzania ryzykiem, w którym monitorowane są m.in. 3 główne kwestie dotyczące: liczby infuzji, reakcji nadwrażliwości oraz tworzenia się przeciwciał i rozwój PML.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

#### **Wyniki dla populacji RES:**

**Zastępując interferon beta natalizumabem współczynnik ICUR z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi** [redacted]

**Zastępując octan glatirameru natalizumabem współczynnik ICUR z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi** [redacted]

**Zastępując BSC natalizumabem współczynnik ICUR z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi** [redacted]

**W populacji RES natalizumab jest** [redacted]

#### **Wyniki dla populacji SOT:**

**Zastępując octan glatirameru natalizumabem współczynnik ICUR z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi** [redacted]

**Zastępując fingolimod natalizumabem współczynnik ICUR z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi** [REDACTED]

**Zastępując BSC natalizumabem współczynnik ICUR z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi** [REDACTED]

W populacji **SOT natalizumab jest** [REDACTED]

W tabeli poniżej wyszczególniono ceny progowe dla natalizumabu uzyskane w wyniku analizy CUA.

**Tabela 87. Wyszczególnienie poszczególnych cen (cena zbytu netto) progowych produktu leczniczego Tysabri (Natalizumab), przy progu opłacalności równym 105 801 PLN**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* - cena progowa uzyskana na podstawie analizy kosztów-użyteczności, w odniesieniu do progu opłacalności na poziomie 105 801 PLN

Dodatkowo z powodu zachodzenia okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji dla populacji SOT przeprowadzono kalkulację ceny zbytu netto za jedno opakowanie natalizumabu, przy której współczynnik CUR nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CUR komparatorów. Tak oszacowana cena z perspektywy NFZ wynosi [REDACTED], z perspektywy wspólnej [REDACTED], natomiast z perspektywy społecznej [REDACTED].

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) w warunkach polskich. analizie rozpatrywano dwa scenariusze: scenariusz istniejący – brak refundacji natalizumabu oraz scenariusz nowy – pozytywna decyzja odnośnie refundacji natalizumabu. Założono, że natalizumab utworzy nową grupę limitową i sam dla siebie wyznaczać będzie podstawę limitu. Analiza nie uwzględnia zmian na rynku dokonanych po złożeniu wniosku refundacyjnego (zmiana refundacji dla octanu glatirameru – możliwość stosowania w I linii leczenia, oraz zapoczątkowanie refundacji fingolimodu).

**Inkrementalne koszty** związane z wprowadzeniem refundacji natalizumabu oszacowano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015 na [REDACTED]

**Inkrementalne koszty** związane z wprowadzeniem refundacji natalizumabu oszacowano z perspektywy wspólnej NFZ + pacjent odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015 na [REDACTED]

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Wszyscy eksperci kliniczni zgadzają się z proponowanym projektem programu lekowego. Jedyne [REDACTED] zwraca uwagę na fakt, że „(...) aktualne zasady prowadzenia programu leczenia stwardnienia rozsianego lekami I jak i II rzutu powinny być ujednolicone i należy zmodyfikować

kryteria kontynuacji terapii lekami I rzutu. W obecnej sytuacji część pacjentów może zostać zupełnie pozbawiona leczenia.”

Należy zwrócić uwagę na określenie czasu leczenia w programach leczenia SM. Maksymalny czas trwania terapii wynosi 60 miesięcy dla interferonów, octanu glatirameru oraz fingolimodu („Łączny czas trwania terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym fingolimodem, nie może przekraczać 60 miesięcy” – zgodnie z zapisami programu). Natomiast w proponowanym projekcie programu lekowego [REDAKTOWANE], należy więc rozważyć możliwość, że natalizumab stanie się jedynym lekiem dostępnym dla pacjentów [REDAKTOWANE].

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych. Z tego 3 rekomendacje są pozytywne zarówno dla stosowania natalizumabu w populacji RES (I linia leczenia), jak i populacji SOT (II linia leczenia): PTN Bartosik-Psujek 2012, Panel Ekspertów Europa Fazekas 2012, Australia RAGCP 2011. Brytyjska rekomendacja NICE 2007 rekomenduje stosowanie natalizumabu jedynie w populacji RES. Wg rekomendacji brak bezpośrednich dowodów na kliniczną efektywność monoterapii natalizumabem w populacji SOT. Niemniej jednak pacjenci obecnie leczeni powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia. Francuska rekomendacja Prescire 2007 jest negatywna dla obu linii leczenia („nieakceptowalne”) i zwraca uwagę na niedoskonałości oceny skuteczności i potencjalne ryzyko zdarzeń śmiertelnych przy długoterminowym stosowaniu.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne pochodzące z 7 instytucji. Francuskie rekomendacje HAS 2007 i HAS 2010 są pozytywne dla stosowania natalizumabu w obu populacjach (liniach leczenia). Brytyjska rekomendacja NICE 2007 rekomenduje finansowanie natalizumabu jedynie w populacji RES, nie rekomenduje w populacji SOT ze względu na brak efektywności kosztowej. Szkocka pozytywna rekomendacja SMC 2007 odnosi się tylko do populacji RES, podobnie australijska pozytywna rekomendacja PBAC 2007 i kanadyjska rekomendacja CED 2011, która ze względu na ograniczoną skuteczność natalizumabu rekomenduje jego finansowanie w ramach Exceptional Access Program zamiast Ontario Drug Benefit (ODB) program.

Kanadyjska rekomendacja CADTH 2009 rekomenduje finansowanie natalizumabu w populacji RES, ale w III linii leczenia lub przy przeciwwskazaniach do stosowania lub nietolerancji innych leków immunomodulujących.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

1.	AOTM-OT-4351-15/2012	Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4351-1/2012: Wniosek o objęcie refundacją leku GILENYA (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu
2.	Asaria 2011	Asaria M, Norman G, Hinde S. Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. 2011. <a href="http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2388.pdf">http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2388.pdf</a>
3.	Balcer 2011	Balcer L, Zhang A, Hyde R. Evaluation of a multiple sclerosis disease progression composite in AFFIRM patients. <i>Journal of neurology</i> . 2011; 258:S150.
4.	Biogen Idec. Tysabri	
5.	Blahova 2011	Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, et al. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: The COMS study. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> . 2011; 18(5):662–668.
6.	Briggs 2007	Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. <i>Int. J. Epidemiol.</i> 2007; 36 (2): 476-477.
7.	Caon 2006	Caon C, Din M, Ching W, et al. Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsingremitting multiple sclerosis. <i>European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies</i> . 2006; 13(5):471–474.
8.	Carra 2008	Carra A, Onaha P, Luetic G, et al. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. <i>European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies</i> . 2008; 15(4):386–393.
9.	CED 2011	<a href="http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/tysabri2.pdf">http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/tysabri2.pdf</a>
10.	CEDAC 2009	
11.	Chiao 2009	Chiao E, Meyer K. Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2009; 25(6):1445–1454.
12.	Del Santo 2012	Del Santo SF, Maratea D, Fadda V, et al. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarizing current information by network meta-analysis. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 2012; 68(4):441–448.
13.	EMA 2006	Raport EMEA. Tysabri: EPAR - Scientific Discussion <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf</a>
14.	Earnshaw 2009	Earnshaw SR, Graham J, Oleen-Burkey M, et al. Cost effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Applied Health Economics and Health Policy</i> . 2009; 7(2):91–108.
15.	FDA 2004a	Raport FDA. Statistical Review – Natalizumab <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab_Statr.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab_Statr.pdf</a> .
16.	FDA 2004b	Raport FDA. Medical Review - Natalizumab. <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab.cfm">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab.cfm</a> .
17.	Fernández 2012	Fernández O, Oreja-Guevara C, Arroyo R, et al. Natalizumab treatment of multiple sclerosis in Spain: results of an extensive observational study. <i>J Neurol</i> . 2012 Sep;259(9):1814-23.
18.	Freedman 2008	Freedman MS, Hughes B, Mikol DD, et al. Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic comparison. <i>Eur Neurol</i> . 2008; 60(1):1–11.
19.	Freedman 2012	Freedman M. The use of natalizumab for treatment of MS: do the risks still outweigh the gains? <i>Can J Neurol Sci</i> . 2012 Sep;39(5):559-60.
20.	Gani 2008	Gani R, Giovannoni G, Bates D, et al. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. <i>PharmacoEconomics</i> . 2008; 26(7):617–627.
21.	Gheuens 2012	Gheuens S, Smith DR, Wang X, et al. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. <i>Neurology</i> 2012;78: 1390–1393.
22.	Giovannoni 2009	Giovannoni G, Munschauer F, O'Connor PW, et al. Natalizumab improves physical disability in patients with relapsing multiple sclerosis. <i>Journal of neurology</i> . 2009; 256:S124.
23.	Giovannoni 2012	Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012; (1352-4585 (Linking)):



24.	Goodin 2008	Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, et al. Assessment: The use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> . 2008; 71(10):766–773.
25.	Graham 2007	Graham Jonathan B, Stephanie R Earnshaw, Jane Castelli-Haley. Cost-effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis in the presence of long-term clinical evidence. <i>Value in Health</i> , 2007, Vol. 10, No. 6; <a href="http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp">http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp</a>
26.	HAS 2007	<a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3657_tysabri_ang.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3657_tysabri_ang.pdf</a>
27.	Havla 2012	Havla J, Berthele A, Kümpfel T, et al. Co-occurrence of two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy in a natalizumab "infusion group". <i>Mult Scler</i> . 2012 Nov 1.
28.	Havrdova 2009	Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. <i>Lancet Neurol</i> . 2009; 8(3):254–260.
29.	Holmoy 2008	Holmoy T, Celius EG. Cost-effectiveness of natalizumab in multiple sclerosis. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics &amp; Outcomes Research</i> . 2008; 8(1):11–21.
30.	Hurwitz 2011	Hurwitz BJ. Registry studies of long-term multiple sclerosis outcomes: description of key registries. <i>Neurology</i> . 2011; 76(1 Suppl 1):S3–6.
31.	Hutchinson 2009	Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. <i>J Neurol</i> . 2009; 256(3):405–415.
32.	Kappos 2010	Kappos L, Rudick R, Polman CH. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course, regardless of baseline disease activity. <i>Journal of Neurology</i> . 2010; 257:S22–3, Abstract.
33.	Kieseier 2009a	Kieseier BC, Putzki N, Bates D, et al. The effect of natalizumab therapy on quality of life outcomes in multiple sclerosis patients with non-highly active disease. <i>Multiple.sclerosis</i> . 2009; 15:S246.
34.	Kieseier 2009b	Kieseier BC, Putzki N, Bates D, et al. Natalizumab improves quality-of-life Outcomes in patients with highly active multiple sclerosis. <i>Journal of neurology</i> . 2009; 256:S124–S125.
35.	Kobelt 2008	Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden. <i>Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2008; 14(5):679–690.
36.	Kulakowska 2010	Kulakowska A, Bartosik-Psujek H, Hozejowski R, et al. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. <i>Neurologia I Neurochirurgia Polska</i> . 2010; 44(5):443–452.
37.	Lanzillo 2011	Lanzillo R, Quarantelli M, Bonavita S, et al. Natalizumab vs interferon beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a head-to-head retrospective study. <i>Acta neurologica Scandinavica</i> . 2011;
38.	Lanzillo 2012	Lanzillo R, Bonavita S, Quarantelli M. Natalizumab is effective in multiple sclerosis patients switching from other disease modifying therapies in clinical practice. <i>Neurol Sci</i> . 2012;
39.	Lanzillo 2012	Lanzillo R, Quarantelli M, Bonavita S, et al. Natalizumab vs interferon beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a head-to-head retrospective study. <i>Acta Neurol Scand</i> . 2012 Nov;126(5):306-14 (dostęp tylko do abstraktu)
40.	Marousi 2012	Marousi S, Travasarou M, Karageorgiou CE, et al. Simultaneous Pml-Iris After Discontinuation of Natalizumab in A Patient With MS. <i>Neurology</i> . 2012 Nov 20;79(21):2160.
41.	Martínez-Lapiscina 2012	Martínez-Lapiscina E, Lacruz F, Bolado-Concejo F, Rodríguez-Pérez I, et al. Natalizumab-induced autoimmune hepatitis in a patient with multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> . 2012 Oct 15.
42.	Midaglia 2012	Midaglia L, Rodriguez Ruiz M, Muñoz-García D. Severe haematological complications during treatment with natalizumab. <i>Mult Scler</i> . 2012 Nov;18(11):1644-6.
43.	Miller 2007	Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. <i>Neurology</i> . 2007; 68(17):1390–1401.
44.	Munschauer 2009	Munschauer F, Giovannoni G, O'Connor PW, et al. Effects of natalizumab treatment on sustained improvement in physical disability and quality of life in patients with relapsing multiple sclerosis. <i>Journal of the neurological sciences</i> . 2009; 285:S109.
45.	NICE 2007	<a href="http://guidance.nice.org.uk/TA127/Guidance/pdf/English">http://guidance.nice.org.uk/TA127/Guidance/pdf/English</a>
46.	NICE 2010	<a href="http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&amp;o=51103">http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&amp;o=51103</a> <a href="http://guidance.nice.org.uk/TA127/ReviewDecision">http://guidance.nice.org.uk/TA127/ReviewDecision</a>
47.	O'day 2011	O'Day K, Meyer K, Miller RM, et al. Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. <i>Journal of Medical Economics</i> . 2011; 14(5):617–627.
48.	Orlewska 2005	Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, et al. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. <i>European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies</i> . 2005; 12(1):31–39.

49.	Orme 2007	Orme M, Kerrigan J, Tyas D, et al. The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. <i>Value in Health</i> . 2007; 10(1):54–60.
50.	Outteryck 2012	Outteryck O, Ongagna JC, Duhamel A, et al. Anti-JCV antibody prevalence in a French cohort of MS patients under natalizumab therapy. <i>J Neurol</i> . 2012 Nov;259(11):2293-8.
51.	CEE MS Expert Group Fazekas 2012	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438392/pdf/10354_2012_Article_123.pdf">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438392/pdf/10354_2012_Article_123.pdf</a>
52.	PBAC 2007	<a href="http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B5A97B8C54125D0FCA2573FB0093EF4/\$File/Natalizumab%20TYSABRI%20Biogen%20Idec%207.7%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf">http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B5A97B8C54125D0FCA2573FB0093EF4/\$File/Natalizumab%20TYSABRI%20Biogen%20Idec%207.7%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf</a>
53.	Patzold 1982	Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> . 1982; 65(4):248–266.
54.	PBAC 2008	<a href="http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/BF7E2D29D23130FDCA2574A6001B8D65/\$File/positive%20decisions%20websiteV2.pdf">http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/BF7E2D29D23130FDCA2574A6001B8D65/\$File/positive%20decisions%20websiteV2.pdf</a>
55.	PBAC 2009	<a href="http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/professional/2010-07-01-Updates_1_July_2010">http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/professional/2010-07-01-Updates_1_July_2010</a>
56.	PenTAG	Peninsula Technology Assessment (PenTAG). The effectiveness and cost-effectiveness of natalizumab for multiple sclerosis: an evidence review of the submission from Biogen. <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11701/35004/35004.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11701/35004/35004.pdf</a>
57.	Phillips 2011	Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2011; 17(8):970–979.
58.	Polman 2006	Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. <i>The New England journal of medicine</i> . 2006; 354(9):899–910.
59.	Portaccio 2012	Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, et al. Natalizumab may reduce cognitive changes and brain atrophy rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, non-randomized pilot study. <i>Eur J Neurol</i> . 2012 Oct 11.
60.	Potemowski 2009	Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce - ocena epidemiologiczna. <i>Aktualn Neurol</i> . 2009; 2(9):91–97.
61.	Prescrire 2007	<a href="http://english.prescrire.org/en/A9FC5D436093DF8961D6C0A37A1FDE14/Download.aspx">http://english.prescrire.org/en/A9FC5D436093DF8961D6C0A37A1FDE14/Download.aspx</a>
62.	Prescrire 2011	<a href="http://english.prescrire.org/en/0A2B8C67F9E2EFA07C2AF0A62716CABF/Download.aspx">http://english.prescrire.org/en/0A2B8C67F9E2EFA07C2AF0A62716CABF/Download.aspx</a>
63.	Prosperini 2012	Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012; 18(1):64–71.
64.	Prosperini 2012	Prosperini L, Gianni C, Barletta V, et al. Predictors of freedom from disease activity in natalizumab treated-patients with multiple sclerosis. <i>J Neurol Sci</i> . 2012 Dec 15;323(1-2):104-12
65.	Prosser 2003	Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, et al. Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2003; 9(3):311–319.
66.	PTAC 2012	<a href="http://www.pharmac.govt.nz/2012/07/12/2012%2005%20PTAC%20web%20minutes.pdf">http://www.pharmac.govt.nz/2012/07/12/2012%2005%20PTAC%20web%20minutes.pdf</a>
67.	PTN Bartosik-Psujek 2012	<a href="http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=33&amp;indeks_art=360">http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=33&amp;indeks_art=360</a>
68.	Pucci 2011	Pucci E, Giuliani G, Solari A, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2011; (10):CD007621.
69.	Putzki 2010	Putzki N, Yaldizli O, Maurer M, et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. <i>European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies</i> . 2010; 17(1):31–37.
70.	RACGP 2011	<a href="http://www.racgp.org.au/afp/201112/201112Tsang.pdf">http://www.racgp.org.au/afp/201112/201112Tsang.pdf</a>
71.	Radue 2010	Radue EW, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a reduces lesion formation in relapsing multiple sclerosis. <i>J Neurol Sci</i> . 2010; 292(1-2):28–35.
72.	Rigau 2012	Rigau V, Mania A, Béfort P, et al. Lethal multiple sclerosis relapse after natalizumab withdrawal. <i>Neurology</i> . 2012 Nov 27;79(22):2214-6
73.	Rudick 2006	Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. <i>The New England journal of medicine</i> . 2006; 354(9):911–923.
74.	Rudick 2007	Rudick RA, Miller D, Hass S, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. <i>Annals of neurology</i> . 2007; 62(4):335–346.
75.	Rutkowski 2009	Rutkowski J, Deryło L, Fedyna M, et al. Analiza wpływu na budżet płatnika finansowania natalizumabu (Tysabri) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. <i>HTA Consulting</i> . 2009.
76.	SMC 2007	<a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion_Tysabri_Resubmission_FINAL_August_2007_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion_Tysabri_Resubmission_FINAL_August_2007_for_website.pdf</a>

77.	Sorensen 2012	Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012; 18(2):143–152.
78.	Trampe 2012	Trampe AK, Hemmelmann C, Stroet A, et al. Anti-JC virus antibodies in a large German natalizumab-treated multiple sclerosis cohort. <i>Neurology</i> 2012;78:1736 –1742.
79.	Weinstock-Guttman 2012	Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. <i>J Neurol</i> . 2012; (259):898–905.
80.	Zahednasab 2012	Zahednasab H, Trampe AK, Stroet A, et al. Anti-JC Virus Antibodies in a Large German Natalizumab-Treated MS Cohort. <i>Neurology</i> . 2012 Nov 6;79(19):2010-1.
81.	Zwibel 2006	Zwibel HL. Glatiramer acetate in treatment-naive and prior interferon-beta-1b-treated multiple sclerosis patients. <i>Acta neurologica Scandinavica</i> . 2006; 113(6):378–386.

#### Korespondencja:

koresp\_121018\_MZ\_zlecenie\_przekazanie\_analiz

koresp\_121018\_MZ\_zlecenie\_zalacznik\_program\_lekowy

koresp\_121018\_MZ\_zlecenie\_zalacznik\_opinia\_ [REDACTED]

koresp\_121029\_MZ\_przekazanie\_aneksu\_AE

koresp\_121121\_MZ\_do\_wnioskodawcy\_wymagania\_min

koresp\_121210\_MZ\_wymagania\_min\_uzupelnienia

koresp\_121206\_wnioskodawca\_do\_MZ\_wymagania\_min\_polemika

koresp\_120918\_wnioskodawca\_zaczernione\_AW

koresp\_111006\_NFZ\_dane\_epidemiol

koresp\_121003\_NFZ\_dane\_epidemiol

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 14. Załączniki

Załącznik 1. APD\_NAT\_RRMS\_wersja1\_00\_09072012

Załącznik 2. AKL\_NAT\_RRMS\_wersja1\_00\_20072012

Załącznik 3. AKL\_NAT\_RRMS\_wersja1\_00\_20072012\_Aneks

Załącznik 4. CUA\_Tysabri\_v1\_0\_26072012

Załącznik 5. CUA\_Tysabri\_aneks\_24102012

Załącznik 6. CUA\_BIA\_Tysabri\_aneks\_06122012\_FINAL

Załącznik 7. BIA\_Tysabri\_v1\_0\_26072012

Załącznik 8. AR\_Tysabri\_v1\_0\_26072012