Rekomendacja nr 1/2013

z dnia 7 stycznia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)"

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie leku Tysabri (natalizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), we wskazaniu zgodnym ze złożonym wnioskiem, wydawanego pacjentom bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego, z utworzeniem odrębnej grupy limitowej.

Z uwagi na potwierdzoną skuteczność kliniczną Tysabri jest lekiem powszechnie stosowanym w świecie w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym, u których proces chorobowy jest bardzo aktywny. Jest to lek innowacyjny, będący pierwszym przeciwciałem monoklonalnym dopuszczonym do stosowania u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Wysoka skuteczność Tysabri wiąże się z jego specyficznym działaniem: poprzez blokowanie podjednostek α4 integryn ogranicza przenikanie limfocytów przez śródbłonek, co powoduje, że aktywne limfocyty nie przechodzą do ośrodkowego układu nerwowego.

Wyniki opublikowanych doniesień naukowych wskazują, że terapia natalizumabem prowadzi do redukcji lub całkowitego zaniku klinicznych oraz radiologicznych oznak aktywności choroby. W sposób istotny poprawia to jakość życia pacjentów oraz ma wpływ na zmniejszenie się liczby hospitalizacji. Choroba dotyka głównie ludzi w młodym wieku, u szczytu ich możliwości produkcyjnych. Wprowadzenie terapii natalizumabem pozwoli na utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów oraz przeciwdziałanie postępowi choroby.

Profil bezpieczeństwa dla terapii natalizumabem jest akceptowalny. Przed podjęciem leczenia, korzyść i ryzyko podawania natalizumabu są indywidualnie rozważane przez lekarza specjalistę i pacjenta.

Z uwagi na wysokie koszty terapii natalizumabem, Prezes Agencji przychyla się do opinii Rady Przejrzystości i uważa, że powinien zostać ustalony instrument podziału ryzyka, który pozwoli zapewnić kosztowo efektywny sposób finansowania wnioskowanego leczenia.

W celu ograniczenia ryzyka związanego z terapią natalizumabem wskazane jest uzupełnienie kryteriów wyłączenia z programu lekowego, o [redacted] a dla optymalizacji kosztów, także utworzenie jednego programu leczenia drugiej linii stwardnienia rozsianego w Polsce.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, określił wskazanie medyczne, w którym lek ma być refundowany, jako rozpoznanie postaci rzutowej (nawracająco-ustępującej) stwardnienia rozsianego (SM [redacted]

Zgodnie z wnioskiem lek miałby być umieszczony w nowej grupie limitowej i wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G 35.0)". Proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Podmiot odpowiedzialny [redacted]

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex, SM, ICD-10 G35.0) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznanej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w centralnym systemie nerwowym.

Chociaż etiopatogeneza SM nie jest do końca poznana (zwiększone ryzyko zachorowania w przypadku posiadania w rodzinie chorego na SM, udział czynnika infekcyjnego związanego z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr, czynniki środowiskowe), 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.

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.

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.

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów rozróżniamy jej następujące postacie:
- rzutowo-remisyjną (Relapsing-Remmitting SM, RRSM),
- pierwotnie postępującą (Primary Progressive SM, PPSM),
- wtórnie postępującą (Secondary Progressive SM, SPSM), rozwijającą się w przebiegu RRSM,
- postępującą z nakładającymi się rzutami .

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

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.

W SM nie jest znane leczenie przyczynowe, dlatego też niemożliwe jest wyleczenie choroby. Leczenie i rehabilitacja mają na celu jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów oraz przeciwdziałanie postępowi 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.

Leczenie rzutu choroby: w przypadku wystąpienia rzutu choroby stosowane są glikokortykosteroidy.

Leczenie modyfikujące przebieg choroby: do grupy leków wpływających na przebieg choroby, tj. zmniejszających częstość rzutów, zaliczane są 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. Zalicza się do nich preparaty dostępne od początku lat 90-tych, tj. interferony beta oraz octan glatirameru. 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.

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 zmniejszanie 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 ryzyko tworzenia się w organizmie pacjenta przeciwciał neutralizujących stosowane leki, a przez to osłabiających odpowiedź.

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 zależy od rodzaju dolegliwości. Poza metodami

farmakologicznymi niezwykle istotną rolę w leczeniu SM odgrywa specjalistyczna, kompleksowa i systematycznie prowadzona rehabilitacja.

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 przedziale 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.
Ocenia się, iż u kobiet ryzyko rozwinięcia się choroby jest dwu- do trzykrotnie większe niż u mężczyzn. Najwyższa zachorowalność dotyczy osób pomiędzy drugą a czwartą dekadą życia (ok. 70% chorych), ze szczytem zachorowalności przypadającym na 30. rok życia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem molekuł adhezyjnych wiążącym się z podjednostką α4 integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofili. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną α4β1, blokując interakcję z jej receptorem. Lek blokuje interakcję integryny α4β7 z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych. 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 α4 z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób lek może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem.

TYSABRI jest zarejestrowany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w rzutowo-remisyjnej (ustępująco-nawracającej - chpl) 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 niezmienionym 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 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.

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G 35.0)" to m. in.:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Alternatywna technologia medyczna

Eksperci 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 (zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r., fingolimod będzie finansowany głównie w II linii leczenia w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego o niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G 35 [redacted] Jako alternatywa wskazywany jest również mitoksantron - lek immunosupresyjny.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu 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 16. pierwotnych randomizowanych badań klinicznych. W dwóch badaniach bezpośrednio porównywano natalizumab z placebo: w jednym w monoterapii z placebo (AFFIRM) i jednym w skojarzeniu z interferonem beta 1a z placebo w skojarzeniu na interferonem beta 1a (SENTINEL). Pozostałe 14 badań randomizowanych (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). 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 *Mixed Treatment Comparison* w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Dane dotyczące efektywności klinicznej natalizumabu w populacjach wnioskowanych są ograniczone. Niemniej dostępne są liczne dane z badań porejestracyjnych, które potwierdzają skuteczność NAT w populacjach o wysokiej aktywności choroby, a także wskazują na jego przewagę w stosunku do innych, dotychczas stosowanych LMPCh. Z uwagi na brak badań porównujących ze sobą poszczególne leki w sposób bezpośredni, konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego.

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 ,*rapidly evolving severe*); (przy czym w badaniu AFIRM 9% pacjentów było wcześniej leczonych);
- 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, *suboptimal therapy group*).

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 miesięcy – 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 pośrednim, 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 istotne 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).

Skuteczność praktyczna

Analizę skuteczności praktycznej przeprowadzono na podstawie materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, zawierających dane pochodzące z międzynarodowych programów oraz rejestrów oraz innych doniesień.

Wyniki skuteczności praktycznej dotyczące pierwszej i drugiej linii leczenia 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.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Na podstawie bezpośredniego porównania natalizumabu z placebo nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami odnośnie utraty z badania ogółem, a także z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz szansy wystąpienia ciężkich AEs. Jednocześnie szczegółowa analiza bezpieczeństwa wskazała, że monoterapia natalizumabem 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 natalizumabem 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 jakiejkolwiek przyczyny, jak również z powodu AEs.

Według informacji zawartych w charakterystyce produktu leczniczego, 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.

Według informacji zawartych charakterystyce produktu leczniczego oraz wyników doniesień literaturowych, stosowanie natalizumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) - oportunistycznego wirusowego zakażenie mózgu, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Do chwili obecnej zidentyfikowano trzy główne czynniki mające bezpośredni związek z rozwojem PML, tj. dłuższy czas trwania terapii natalizumabem, wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych oraz obecność przeciwciał anty-JCV. Z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia produktem Tysabri. Zapalny zespół rekonstytucji immunologicznej IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych produktem TYSABRI po odstawieniu lub usunięciu produktu TYSABRI z ustroju.

Według pojedynczych opublikowanych doniesień dodatkowym ryzykiem związanym ze stosowaniem natalizumabu jest tendencja progresji choroby po zaprzestaniu leczenia.

Podmiot odpowiedzialny dla leku Tysabri zaprojektował i wdrożył plany zarządzania ryzykiem, w którym monitorowane są m.in. 3 główne obszary związane z ryzykiem stosowania natalizumabu, dotyczące: liczby infuzji, reakcji nadwrażliwości oraz tworzenia się przeciwciał i rozwoju PML.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny [redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) w grupie dorosłych pacjentów (≥ 18 r. ż.) wcześniej nieleczonych, z szybko postępującą postacią SM (populacja RES) oraz dorosłych pacjentów nieodpowiadających na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby (populacja SOT) w warunkach polskich.

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 (FNG); najlepsze dostępne leczenie objawowe (BSC).

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

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności w celu porównania stosowania natalizumabu i komparatorów. Wykorzystano kohortowy model Markowa. Przeprowadzono analizę z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy społecznej w 60-letnim horyzoncie czasowym, który według autorów analizy ekonomicznej wnioskodawcy można utożsamiać z horyzontem dożywotnim.

Uwzględniono koszty ocenianych leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia rzutów choroby, koszty bezpośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności, koszty pośrednie (w perspektywie społecznej). W przypadku pacjentów leczonych natalizumabem uwzględniono ponadto koszty leczenia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML).

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 [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 wyniku analizy CUA dla populacji RES, przy progu opłacalności równym 105 801 PLN, uzyskano następujące ceny progowe dla produktu leczniczego Tysabri: [redacted]

dla populacji SOT, przy progu opłacalności równym 105 801 PLN, uzyskano następujące ceny progowe dla produktu leczniczego Tysabri : [redacted]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku (monoterapii natalizumabem) u chorych na SM po niepowodzeniu terapii interferonem beta (populacja SOT), nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Dla populacji SOT wnioskodawca wykonał [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. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2013-2015).

Populację docelową, która stosować będzie produkt leczniczy Tysabri (natalizumab) wnioskodawca oszacował na 207 pacjentów w roku 2013, 386 w 2014 oraz 588 pacjentów w roku 2015.

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze: scenariusz istniejący – brak refundacji natalizumabu oraz scenariusz nowy – pozytywna decyzja odnośnie refundacji natalizumabu. Założono, że lek utworzy nową grupę limitową i sam dla siebie wyznaczał 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 [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja uważa, że wskazane jest uzupełnienie kryteriów wyłączenia z programu lekowego [redacted]

Eksperci kliniczni akceptują proponowany projekt programu lekowego. Jeden z nich dodatkowo 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 [redacted], należy więc rozważyć możliwość, że natalizumab stanie się jedynym lekiem dostępnym dla pacjentów [redacted]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej 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 analizy wpływu na budżet płatnika publicznego polegające na [redacted]

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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 jest bezpośrednich dowodów na kliniczną efektywność monoterapii natalizumabem w populacji SOT. Niemniej pacjenci obecnie leczeni powinni mieć możliwość kontynuowania terapii. 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 natomiast terapii 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 jedynie w III linii leczenia lub przy przeciwwskazaniach do stosowania lub nietolerancji innych leków immunomodulujących.

Rekomendacje kliniczne

Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN 2012) zaleca u pacjentów dotychczas nieleczonych, ale z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM z rzutami i remisjami, jako leki pierwszej linii zastosować natalizumab lub fingolimod (≥ 2 ciężkie rzuty w ciągu roku z pozostałym deficytem neurologicznym oraz ≥ 1 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. W przypadku braku skuteczności terapii pierwszej linii po 12 miesiącach leczenia można zastosować lek drugiej linii." „Leki drugiej linii w leczeniu immunomudulującym: Natalizumab (Tysabri) stosuje się tylko w monoterapii, w dawce 300 mg i.v. co 4 tygodnie. Lek powinien 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.

Central and East European MS Expert Group (CEE MS Expert Group Fazekas 2012, Europa). Grupa ekspertów wymienia natalizumab, jako lek stosowany w II linii leczenia (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 może być stosowany jako terapia I linii.

Prescrire 2007 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". Uzasadnienie: 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 ryzyku wystąpienia infekcji i nowotworów. 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. 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 terapia skojarzona natalizumab + interferon beta nie jest bardziej efektywna niż monoterapia natalizumabem. Podobnie nie można wykluczyć, że kontynuowanie terapii interferonem beta może być korzystniejsze.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2007, 2010) rekomenduje natalizumab, jako opcję terapeutyczną jedynie 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). Pacjenci obecnie leczeni, których nie obejmuje niniejsza rekomendacja, powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o jego zaprzestaniu. Uzasadnienie: 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 nieodpowiadającej 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.

Wg NICE Commitee efektywność natalizumabu w populacji RES w porównaniu z placebo (badanie AFFIRM), a także z interferonem beta i octanem glatirameru (porównanie pośrednie). Niemniej 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.

Wg NICE Commitee brak jest bezpośrednich dowodów na kliniczną efektywność monoterapii natalizumabem w populacji SOT.

Royal Australian College of General Practitioners (RACGP 2011, Australia) wymienia natalizumab jako lek stosowany w II linii leczenia RRSM leczeniu pacjentów nieodpowiadających na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby (SOT - suboptimal therapy group) oraz w I linii leczenia pacjentów ze szczególnie agresywnym przebiegiem choroby. Uzasadnienie: 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.

Rekomendacje refundacyjne

Haute Autorité de Santé (HAS 2007, 2012) rekomenduje finansowanie natalizumabu we wskazaniach i dawkach przyjętych w ChPL (populacja RES i SOT). Uzasadnienie: 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). 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. 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.

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. HAS podtrzymał pozytywną rekomendację wyrażając nadzieję, że u pacjentów przyjmujących Tysabri w dalszym ciągu będzie monitorowana skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2007, 2010) rekomenduje natalizumab jako opcję terapeutyczną jedynie 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). Pacjenci obecnie leczeni, których nie obejmuje niniejsza rekomendacja, powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o jego zaprzestaniu. Uzasadnienie: Wg NICE Commitee 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 uzyskania 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.

Scottish Medicines Consortium (SMC 2007) zaleca natalizumab jako opcję terapeutyczną jedynie 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). Uzasadnienie: Analiza *post-hoc* wykonana w kluczowej próbie klinicznej (badanie AFFIRM) dla populacji z wysoką aktywnością choroby (RES - rapidly evolving severe RMMS) 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 kliniczne, 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. 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 nieodpowiadającej na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby (SOT).

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2007, 2008, 2009) rekomenduje finansowanie natalizumabu w monoterapii w ramach PBS w leczeniu inicjującym tym preparatem pacjentów ambulatoryjnych z RRMS ≥ 18 r.ż., u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły ≥ 2 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. Uzasadnienie: 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. W lipcu 2008 dodano zapis, że neurolodzy przepisujący natalizumab muszą być zarejestrowani w Tysabri Australian Prescribing Program. 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.

Committee to Evaluate Drugs (CED 2011, Ontario, Kanada) rekomenduje finansowanie natalizumabu w ramach Exceptional Access Program w monoterapii u dorosłych pacjentów z ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RES-RRMS). Uzasadnienie: 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. 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. 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.

Canadian Agency for drugs and Technologies in Health (CADTH 2009, Kanada) 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: 1. Brak odpowiedzi na pełny cykl leczenia przynajmniej dwoma lekami immunomodulującymi lub przeciwwskazania do ich stosowania lub ich nietolerancja; 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.; 3. 2 lub więcej nawroty powodujące niesprawność w ciągu jednego roku. Uzasadnienie: 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 odnoszenie 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. 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.

Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC 2012, Nowa Zelandia). 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. Uzasadnienie: 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 miedzy natalizumabem i komparatorami pod względem oddziaływania na postęp niepełnosprawności u pacjentów z SM. 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. 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 efektywna 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Tysabri (natalizumab) jest finansowany w [redacted]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.10.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-16983-1/EM/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)".

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)".
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-24/2012. 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)".
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.