



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Tysabri® (natalizumab)
we wskazaniu:

Lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4351.10.2016

Data ukończenia: 20.05.2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Biogen Idec Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Biogen Idec Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Biogen Idec Limited

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ABN	Brytyjskie Towarzystwo Neurologiczne (Association of British Neurologists)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ARR	Roczny wskaźnik rzutów (Annualized Relapse Rate)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (Best Supportive Care)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
EDSS	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego (Kurtzke's Expanded Disability Status Scale)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G	Ocena siły dowodów naukowych w skali GRADE (W – wysoka, Ś – średnia, N – niska)
GA	Octan glatirameru
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IFNB	Interferon beta
JCV	Poliomawirus JC (John Cunningham virus)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (Modified Intention to Treat Analysis)
MRI	Rezonans magnetyczny (Magnetic Resonance Imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAT	Natalizumab
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OB	Okres obserwacji
OI	Okres interwencji
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RES	<i>Postać agresywna SM (RES – rapidly evolving severe multiple sclerosis)</i>
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RRSM	rzutowo-remisyjna, zwaną również ustępująco-nawracającą (<i>Relapsing-Remitting MS</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SM	<i>Stwardnienie rozsiane</i>
SOT	Populacja nieodpowiadająca na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby za pomocą interferonu beta lub octanu glatirameru (Suboptimal Therapy Group)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	54
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	54

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	54
4.3.	Komentarz Agencji	61
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	62
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	62
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	64
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	64
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	69
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	69
5.3.2.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	70
5.3.3.	Ocena danych wejściowych do modelu	70
5.3.4.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	70
5.3.5.	Obliczenia własne Agencji	70
5.4.	Komentarz Agencji	77
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	78
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	78
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	80
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	83
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	85
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	85
6.4.	Komentarz Agencji	86
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	88
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	89
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	91
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	93
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	94
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	94
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	94
12.	Kluczowe informacje i wnioski	96
13.	Źródła.....	102
14.	Załączniki.....	108

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.03.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2993.2015.3.BR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tysabri (natalizumab), 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml), kod EAN: 5909990084333
 - Wnioskowane wskazanie:

"Ustępująco-nawracająca postać 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 lub octanem glatirameru;

Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. 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."

Lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Wielka Brytania

Wnioskodawca

j.w. reprezentowany przez osobę upoważnioną

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.03.2016 r., znak PLR.4600.2993.2015.3.BR (data wpływu do AOTMiT 22.03.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab):

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.04.2016 r., znak OT.4351.10.2016.AGi.6. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.05.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2993.2015.6.BR z dnia 16.05.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Natalizumab (Tysabri) w długoterminowej terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV. ██████████ ██████████, Kraków, 2015
- Analiza kliniczna dla leku Natalizumab (Tysabri) w długoterminowej terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV. ██████████ ██████████, Kraków, 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku Natalizumab (Tysabri) w długoterminowej terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV. ██████████ ██████████, Kraków, 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Natalizumab (Tysabri) w długoterminowej terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV. ██████████ ██████████, Kraków, 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Natalizumab (Tysabri) w długoterminowej terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV. ██████████ ██████████, Kraków, 2015

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tysabri (natalizumab), 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml), kod EAN: 5909990084333
Kod ATC	L04AA23
Substancja czynna	natalizumab
Wnioskowane wskazanie	<p>"Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru; <p>Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. 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 tym w poprzednim roku.</p> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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."
Dawkowanie	<p>Dorośli</p> <p>Produkt TYSABRI 300 mg jest podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie. Kontynuację leczenia należy ostrożnie ponownie rozważyć u pacjentów, u których korzyści terapeutyczne nie trwały dłużej niż 6 miesięcy. Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania natalizumabu po 2 latach uzyskano z kontrolowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Kontynuację leczenia dłużej niż 2 lata można rozważać jedynie po dokonaniu ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Pacjentów należy ponownie poinformować o czynnikach ryzyka PML, takich jak czas trwania leczenia, stosowanie leków immunosupresyjnych przed otrzymaniem produktu TYSABRI i obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JCV).</p> <p>Ponowne podanie</p> <p>Nie ustalono skuteczności po ponownym podaniu produktu</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Stosowanie produktu TYSABRI nie jest zalecane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, gdyż brak danych dotyczących tej populacji.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby</p> <p>Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzający czynność nerek lub wątroby. Mechanizm eliminacji i wyniki populacyjnych badań farmakokinetyki sugerują, że zmiana dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby nie byłaby konieczna.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Produkt TYSABRI jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).</p>
Droga podania	Podanie dożylne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką α4 integralny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integralną α4β1, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną f bronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje

	<p>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 śródmiaższowej. 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 śródmiaższowych. 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.</p> <p>Uważa się, że zmiany w stwardnieniu rozsianym występują po przeniknięciu aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Migracja leukocytów przez barierę krew-mózg obejmuje interakcję pomiędzy cząsteczkami adhezyjnymi na powierzchni komórek zapalnych i komórek śródbłonna ściany naczynia. Interakcja pomiędzy integryną $\alpha 4\beta 1$ i jej cząsteczkami docelowymi stanowi ważny składnik patologicznego procesu zapalnego w mózgu i przerwanie tych interakcji prowadzi do zmniejszenia zapalenia. W prawidłowych warunkach cząsteczka VCAM-1 nie występuje w przestrzeni śródmiaższowej mózgu. Jednakże w obecności cytokin prozapalnych dochodzi do nadmiernej ekspresji VCAM-1 na komórkach śródbłonna i prawdopodobnie na komórkach glejowych znajdujących się w pobliżu miejsca zapalenia. W przypadku zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu stwardnienia rozsianego interakcje pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i VCAM-1, CS-1 i osteopontyną pośredniczą w silnym przyleganiu i migracji leukocytów do przestrzeni śródmiaższowej mózgu, mogąc w ten sposób podtrzymywać kaskadę zapalną w OUN. Zablokowanie interakcji molekularnych pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i elementami docelowymi zmniejsza aktywność zapalną w mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i hamuje dalszą rekrutację komórek odpornościowych do tkanki zapalnej, zmniejszając w ten sposób tworzenie lub powiększanie się ognisk chorobowych w stwardnieniu rozsianym.</p>
--	--

Źródło: ChPL Tysabri

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Centralna procedura rejestracyjna – data pierwszego dopuszczenia do obrotu: 27.06.2006 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>TYSABRI jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru; <p>Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. 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 tym w poprzednim roku.</p> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Tysabri

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 214/2015 z dnia 12 października 2015 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego TYSABRI (natalizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. po 15 ml, kod EAN 5909990084333, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD 10 G 35)” z uwzględnieniem populacji pacjentów w wieku 12–18 r.ż. Rada zaleca jednocześnie ponowną ocenę zasadności refundacji leku po upływie 2 lat i rozważenie utworzenia programu lekowego dedykowanego populacji pediatrycznej lub kwalifikacji dzieci do leczenia przez zespół ekspertów. Zdaniem Rady brak jest obecnie alternatywy dla stosowania natalizumabu w przedmiotowym wskazaniu.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Uzasadnienie</p> <p>Leczenie stwardnienia rozsianego w populacji pediatrycznej, pomimo znacznego postępu w zakresie dostępnych metod farmakoterapii, pozostaje dużym wyzwaniem. Przebieg stwardnienia rozsianego w populacji pediatrycznej jest bardziej agresywny, charakteryzuje się częstszymi rzutami o większym nasileniu, stąd też coraz częściej podkreśla się konieczność wczesnego stosowania leków wpływających na przebieg choroby, w celu uniknięcia szybkiego pogarszania się sprawności. Przeważająca większość dostępnych badań klinicznych dokumentujących skuteczność i bezpieczeństwo leków modyfikujących przebieg choroby była przeprowadzona w populacji osób dorosłych. W chwili obecnej brak jest danych wysokiej jakości dokumentujących skuteczność i bezpieczeństwo zarówno fingolimodu jak i natalizumabu u osób w wieku od 12 do 18 roku życia po niepowodzeniu leczenia przy pomocy terapii I rzutu.</p> <p>Dostępne dane niskiej jakości (opisy przypadków, analizy retrospektywne) wskazują na dobrą skuteczność natalizumabu w przypadku nieskuteczności leczenia pierwszego rzutu (interferonów oraz octanu glatirameru) przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Znacznie mniej danych klinicznych dotyczy stosowania fingolimodu u pacjentów pediatrycznych (w toku jest badanie RCT oceniające efektywność fingolimodu w II linii leczenia po niepowodzeniu leczenia interferonem – termin zakończenia 2017). Zdaniem ekspertów klinicznych, w związku z brakiem rzeczywistych metod alternatywnych leczenia II rzutu, zastosowanie natalizumabu we wnioskowanej populacji jest uzasadnione. Ważnym problemem związanym ze stosowaniem wymienionych leków jest brak szczegółowych danych dotyczących ich profilu bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej dlatego ich zastosowanie wymaga dokładnego monitorowania.</p> <p>Podsumowując, wobec brak alternatywnych metod leczenia we wnioskowanej populacji, w kontekście dostępnych danych klinicznych zastosowanie natalizumabu jest uzasadnione. Równocześnie, praktyczny brak danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu we wnioskowanej populacji, nie pozwalają na pozytywną rekomendację Rady.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 187/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją fingolimodu i natalizumabu, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci rzutowo-remisyjnej według aktualnego stanu wiedzy obejmuje stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, których mechanizmy działania związane są z istotnym wpływem na układ immunologiczny. Do leków pierwszego rzutu zalicza się preparaty interferonów beta oraz octanu glatirameru. W przypadku szybko postępującej postaci stwardnienia rozsianego lub przy nieskuteczności leczenia przy pomocy interferonu, zgodnie z zatwierdzonymi charakterystykami produktów leczniczych, zastosowanie znajdują natalizumab lub fingolimod.</p> <p>W chwili obecnej brak jest twardych danych pochodzących z wysokiej jakości badań klinicznych, niemniej jednak, według zaleceń ekspertów (Fazekas 2013; Fazekas 2012; Rio 2011) oraz dowodów klinicznych niższej jakości natalizumab i fingolimod mogą być stosowane w przypadku nieskuteczności leczenia pierwszorzętowego przy pomocy octanu glatirameru czyli w grupie pacjentów z wysoką aktywnością choroby, jako leki drugiego rzutu.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r.</p>	<p>Rada 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 z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej.</p> <p>Rada nie akceptuje przedstawionej [redacted] i uważa, że powinien zostać ustalony [redacted], który zapewni kosztowo efektywny sposób finansowania.</p> <p>[redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Tysabri (natalizumab) jest znanym i ze względu na skuteczność akceptowanym na całym świecie, dość drogim lekiem, stosowanym w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym, u których proces chorobowy jest bardzo aktywny. Jest lekiem innowacyjnym, pierwszym przeciwciałem monoklonalnym dopuszczonym do stosowania u chorych z rzutowo-remitującą postacią stwardnienia rozsianego. Wysoka skuteczność Tysabri wiąże się z jego specyficznym działaniem: poprzez blokowanie integryny alfa 4 ogranicza przenikanie limfocytów przez śródbłonek, co powoduje że aktywne limfocyty nie przechodzą do ośrodkowego układu nerwowego. Leczenie Tysabri podawanym raz w miesiącu, prowadzi do redukcji lub całkowitego zaniku klinicznych oraz radiologicznych oznak aktywności choroby. Ma to wpływ na mniejszą liczbę hospitalizacji oraz w sposób istotny poprawia się jakość życia, co jest szczególnie ważne dla chorych w młodym wieku, których najczęściej atakuje ta nieuleczalna choroba.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>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.</p> <p>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 $\alpha 4$ integryny ogranicza przenikanie limfocytów przez śródbłonek, co powoduje, że aktywne limfocyty nie przechodzą do ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p>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.</p> <p>Profil bezpieczeństwa dla terapii natalizumabem jest akceptowalny. Przed podjęciem leczenia, korzyść i ryzyko podawania natalizumabu są indywidualnie rozważane przez lekarza specjalistę i pacjenta.</p> <p>Z uwagi na wysokie koszty terapii natalizumabem, Prezes Agencji przychylił się do opinii Rady Przejrzystości i uważa, że powinien zostać ustalony instrument podziału ryzyka, który pozwoli zapewnić kosztowo efektywny sposób finansowania wnioskowanego leczenia.</p> <p>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.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 37/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>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>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 19/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem, obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej zbliżonej do wartości 3 x PKB / QALY per capita.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

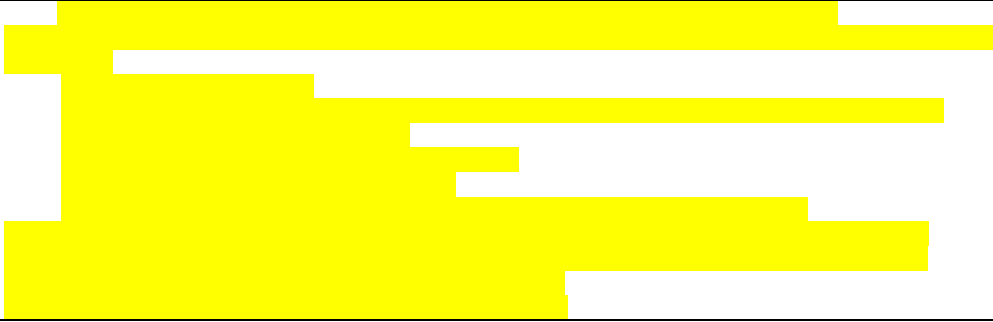
Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] (za każde opakowanie)
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	1116.0, Natalizumab (grupa istniejąca)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>"Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru; <p>Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. 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.</p> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]

	
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>10. Określenie czasu leczenia w programie: Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnych 12 miesiącach terapii. U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię natalizumabem można przedłużać o kolejne 12 miesięcy. Z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie po 2 latach indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia natalizumabem. Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia. W przypadku wystąpienia, w początkowym okresie leczenia, objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, dopuszcza się w ramach programu, zamianę na lek o innym mechanizmie działania. Przesłanki do zmiany terapii, wymienione w poprzednim zdaniu, nie są tożsame z brakiem skuteczności wdrożonego leczenia. Za brak skuteczności leczenia natalizumabem przez pierwsze 60 miesięcy leczenia, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Przejście w postać wtórnie postępującą; 2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub - 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej: <ul style="list-style-type: none"> - 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, - 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0; c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> - więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. <p>Za brak skuteczności leczenia natalizumabem powyżej 60 miesięcy leczenia, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Przejście w postać wtórnie postępującą; 2) Wystąpienie 2 ciężkich rzutów wymagających sterydoterapii lub pogorszenie w skali EDSS o 2 punkty w skali roku; 3) Ocena w skali EDSS – 6 punktów.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie dotyczy rozszerzenia obecnego programu lekowego o włączenie natalizumabu jako opcji leczenia szybko rozwijającej się, ciężkiej, ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego u chorych z dodatnim mianem JCV oraz zniesienia ograniczenia czasu leczenia w programie do 60 miesięcy.

Natalizumab w obecnej formie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” dostępny jest jedynie u chorych z JCV (-) rzutowo-remisyjnej postaci SM (RRMS) i maksymalnie do 60 miesięcy.

Wskazanie zawarte we wniosku jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym według aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Tysabri (natalizumab).

Wnioskowana zmiana w programie lekowym nie ma wpływu na zmianę kwalifikacji leku do grupy limitowej. Lek Tysabri będzie pozostawał w dotychczasowej grupie limitowej tj. 1116.0 – natalizumab.

Lek będzie refundowany w ramach programu lekowego, dlatego będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie.



3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (łac. *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 ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Powszechnie uważa się, że SM jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, gdzie mielina stanowi pierwotny cel agresji nieprawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego gospodarza. Na początku choroby najczęstsza jest postać z rzutami i remisjami, która przechodzi w postać wtórnie postępującą. Ponieważ choroba ma charakter przewlekły i postępujący oraz dotyczy młodych ludzi, powodowana nią niesprawność stanowi duży problem społeczny.

Opieka nad chorym na SM jest złożona i często wymaga współpracy neurologa z innymi specjalistami. Nie jest znane leczenie przyczynowe. Terapia obejmuje:

- leczenie objawowe, łagodzące objawy choroby;
- leczenie rzutów choroby, łagodzące ich następstwa;
- leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby.

W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery najbardziej charakterystyczne postacie choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części *Klasyfikacja*). Kryterium dla tego podziału stanowi charakter występujących objawów klinicznych i przebieg narastania deficytu neurologicznego.

Epidemiologia

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys., zaś roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób. Stwardnienie rozsiane dotyka 2,5 mln osób na całym świecie, z czego około 500 tys. przypadków występuje w Europie, a około 400 tys. w Stanach Zjednoczonych. Częstość występowania SM w Europie wynosi 83 na 100 tys. mieszkańców. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. Ze względu na różnice w metodach diagnostycznych oraz konieczność stosowania w dużych populacjach subiektywnych klinicznych kryteriów rozpoznania SM, można uznać, że całkowita liczba przypadków choroby na danym terenie nie jest dokładna.

Zgodnie z oszacowaniami ekspertów około 16 tysięcy osób (43/100 tys. osób) mogłoby stosować leczenie immunomodulujące w Polsce.

Według danych Wnioskodawcy, opartych na publikacji Kułakowska 2010 u co najmniej 13,2% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wystąpiły 2 lub więcej rzuty choroby. Warunki konieczne związane z występowaniem zmian w rezonansie są z dużym prawdopodobieństwem spełnione przez większość pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (zgodnie z kryteriami McDonalda). Uwzględniając fakt, że chorobowość SM wynosi ok. 40 tys. osób, a także, że odsetek osób z postacią rzutowo-remisyjną wynosi co najmniej 70% oznaczałoby to, że wskazanie dla zastosowania natalizumabu miałyby co najmniej ok. 3,5 tysięcy osób.

Etiologia i patogenez

Istotę choroby stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego prowadzący do powstawania ognisk demielinizacyjnych (inaczej zwanych blaszkami lub plakami). Przypuszczalnie przyczynami rozwoju SM są przetrwałe infekcje powolnymi lub utajonymi wirusami, które przy istnieniu genetycznie uwarunkowanej lub nabytej względnej niewydolności immunologicznej, prowadzić mogą do wyzwolenia autoantygenów, wpływających na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego (...) Komórkowa odpowiedź limfocytów T (CD4+ następnie CD8+), limfocytów B oraz makrofagów objawia się destrukcją komórek oligodendroglu i okołonaczyniowymi zmianami zapalnymi zlokalizowanymi głównie w

substancji białej rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Uszkodzenia w postaci zmiennie rozrzuconych ognisk w śródmózgowiu, moście i mózdzku doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych.

Klasyfikacja

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

- rzutowo-remisyjną, zwaną również ustępująco-nawracającą (ang. *Relapsing-Remitting MS*, RRMS);
- pierwotnie postępującą (ang. *Primary Progressive MS*, PPMS);
- wtórnie postępującą (ang. *Secondary Progressive MS*, SPMS), rozwijającą się w przebiegu RRMS, postępującą z nakładającymi się rzutami.

1. Postać rzutowo-remisyjna (ang. *relapsing remitting MS*; RRMS)

Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych objawów neurologicznych, które trwają powyżej 24 godz., gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia (najczęściej należy wykluczyć przypadki, gdy pogorszenie nastąpiło w przebiegu gorączki spowodowanej infekcją, albo mogące powstać w wyniku ostrego przegrzania organizmu przy gwałtownym przemęczeniu, po gorącej kąpieli, a także w wyniku urazu czy stresu). W tej postaci, po okresie utrzymywania się przez pewien czas objawów deficytu, następuje poprawa i wycofywanie się objawów chorobowych. Jest to najczęstsza postać choroby.

2. Postać pierwotnie postępująca (ang. *primary progressive MS*; PPMS)

W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu klinicznego. Tempo narastania deficytu neurologicznego jest indywidualne dla każdego chorego. W takich przypadkach badania laboratoryjne i radiologiczne nie wykazują dużej aktywności chorobowej.

3. Postać wtórnie postępująca, będącą wypadkową dwóch wyżej wymienionych (ang. *secondary progressive MS*; SPMS)

W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego.

4. Postać pierwotnie postępująca z rzutami (ang. *progressive relapsing MS*; PRMS)

Obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia, spełniające kryteria rzutu, występują sporadycznie.

Oprócz czterech ww. głównych postaci mogą występować jeszcze inne, zazwyczaj będące ich szczególną wypadkową. Obecnie zdiagnozowanie pewnego klinicznie przypadku stwardnienia rozsianego opiera się na jednoczesnym stwierdzeniu występowania cech wielogniskowego uszkodzenia układu nerwowego.

Tabela 6. Objawy występujące w przebiegu SM

Objaw	Częstość występowania (%)	
	kiedykolwiek	na początku choroby
niedowłady piramidowe	90	25
zaburzenia czucia	85	35
zaburzenia koordynacji	70	15
zaburzenia kontroli zwieraczy	65	1
zaburzenia ostrości widzenia	60	15
zawroty głowy	60	25

Objaw	Częstość występowania (%)	
	kiedykolwiek	na początku choroby
oczopląs	50	5
skurcze mięśniowe	50	1
zespół zmęzeniowy	50	2
podwójne widzenie	30	8
dyzartria	25	1
dysfagia	10	0

Dodatkowo, wyróżnia się postacie RRMS:

Postać agresywna (RES – rapidly evolving severe multiple sclerosis) - rozpoznaje się u pacjentów wcześniej nieleczonych, 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.

Populacja nieodpowiadająca na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby za pomocą interferonu beta lub octanu glatirameru (SOT - Suboptimal Therapy Group) - brak odpowiedzi na pełen, przynajmniej roczny cykl leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. 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 tymi w poprzednim roku.

Obraz kliniczny

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmoczone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia¹. Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, rozwijające się w przeciągu 2-3 dni, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. (...) „Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym, które mają przeważnie charakter jednostronny. W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. (...) Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności); zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy”.

W ocenie stanu klinicznego chorych na SM najczęściej stosuje się skalę EDSS oraz (rzadziej) MSFC. Szczegóły dotyczące tych skal przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Główne skale stosowane w ocenie stanu klinicznego chorych na SM

Nazwa skali	Opis skali
Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności i Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>) EDSS	Ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia. Według skali: 0.0 Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS („functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku); 1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS 1.5 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS;

¹ <http://www.ptsr.org.pl/pl/?poz=Top/A/20> (data dostępu:30.03.2015)

Nazwa skali	Opis skali
	<p>2.0 Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>2.5 Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.0 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo z łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.5 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, a bo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1);</p> <p>4.0 W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>4.5 W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>5.0 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4;</p> <p>5.5 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, a bo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni);</p> <p>6.0 Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3);</p> <p>6.5 Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).</p> <p>7.0 Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5);</p> <p>7.5 Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>8.0 Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4);</p> <p>8.5 Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>9.0 Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4);</p> <p>9.5 Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/polykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4);</p> <p>10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.</p>
<p>Złożona Skala Oceny Czynności/ Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>) MSFC</p>	<p>Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW), b) badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg) c) do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).

Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym.

Rzut SM definiuje się, jako wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające ≥ 24 h, które powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS. Objaw lub objawy, które pojawiły się w czasie rzutu, mogą ustąpić całkowicie, często jednak poprawa jest tylko częściowa i pozostaje zwykle pewien ubytek neurologiczny. Kolejne rzuty prowadzą zwykle do narastania niesprawności.

W diagnostyce SM w celu wykazania rozproszenia ognisk uszkodzenia w przestrzeni i w czasie stosuje się:

- badanie neurologiczne – badanie fizykalne, które sprawdza jaki wpływ choroba ma na ruch, odruchy i umiejętności sensoryczne;
- badania MRI (ang. *Magnetic Resonance Imaging*);
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej (badanie na obecność prążków oligoklonalnych);
- badania potencjałów wywołanych – ang. *Evoked Potentials* (wzrokowe, pniowe, somatosensoryczne).

Do diagnostyki SM stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw MS. Obecnie w diagnostyce wykorzystuje się zmodyfikowane kryteria – rewizja 2005 oraz 2010 (modyfikacja *Polmana et al.*).

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię:

- 1) rzutów choroby, które ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia;
- 2) leczenia modyfikującego przebieg choroby, mającego na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji, co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności: leki immunomodulujące, leki immunosupresyjne;
- 3) leczenia objawowego, związanego ze znoszeniem objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

Przebieg naturalny i rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS, w tym RES i SOT, objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub 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 RRMS może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępująca) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, stopniowym narastaniem objawów neurologicznych i stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego.

Źródło: Analiza weryfikacyjna Agencji AOTMiT-OT-4351-6/2015, Analizy Wnioskodawcy, ChPL Tysabri

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Z najświeższych danych opublikowanych przez NFZ (komunikaty DGL) wynika, iż w styczniu roku 2016 zrefundowano 223 opakowania leku Tysabri, co odpowiada leczeniu 223 pacjentów. Biorąc pod uwagę wzrastający trend sprzedaży Tysabri, można wnioskować, iż wartość ta będzie aktualnie wyższa.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony internetowe polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych m.in.: Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, American Academy of Neurology, European Multiple Sclerosis Platform, National Institute for Health and Clinical Excellence, Association of British Neurologists, a także stron Agencji zajmujących się oceną technologii medycznych zrzeszonych w International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) oraz innych zagranicznych organizacji. Ograniczono się do opisu rekomendacji z ostatnich 5 lat, korzystano również z analizy weryfikacyjnej Agencji AOTMiT-OT-4351-31/2015.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 28-29.04.2016. Najważniejsze i najnowsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych odnoszących się do standardów terapii RES i SOT RRMS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2012, (Polska)	U pacjentów dotychczas nieleczonych, ale z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM (I linia leczenia RES RRSM) z rzutami i remisjami jako leki pierwszego rzutu można zastosować terapię natalizumabem lub fingolimodem. W przypadku braku skuteczności terapii I linii po 12-tu miesiącach leczenia można zastosować natalizumab lub fingolimod.
NICE 2015 (Wielka Brytania)	W przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci (RES) RRMS (co najmniej dwa rzuty choroby w przeciągu roku oraz co najmniej jedna zmiana widoczna w MRI po wzmocnieniu Gd lub znaczący wzrost objętości zmian T2 zależnych w porównaniu z poprzednim MRI), NICE rekomenduje stosowanie natalizumabu . Fingolimod jest rekomendowany w RES jedynie w przypadkach gdy: – pacjenci mają niezmienny lub podwyższony wskaźnik rzutów lub trwające ostre rzuty w porównaniu z poprzednim rokiem pomimo leczenia IFNB – producent fingolimodu zapewnia lek z obniżką ustaloną w schemacie leczenia Jednocześnie NICE nie zaleca stosowania IFNB i GA.
ABN 2015 (Wielka Brytania)	Obecnie stosowane leki modyfikujące przebieg choroby można podzielić na 2 kategorie: <u>Leki o umiarkowanej skuteczności (Kategoria 1)</u> - beta-interferony (w tym pegylowany β -interferon) - octan glatirameru - teriflunomid - fumaran dimetylu - fingolimod <u>Leki o wysokiej skuteczności (Kategoria 2)</u> - alemtuzumab - natalizumab W przypadku braku skuteczności jednego z leków z pierwszej kategorii wskazane jest raczej podanie innego leku z kategorii 1, biorąc również pod uwagę nieznacznie lepszą skuteczność fingolimodu i fumaranu dimetylu. Zamiana z leku kategorii 1 na lek kategorii 2 jest dozwolona jedynie w przypadku klinicznych objawów wysokoaktywnej postaci RRMS występującej pomimo leczenia.
CADTH 2013	U pacjentów z brakiem odpowiedzi lub z przeciwwskazaniami do leczenia octanem glatirameru i interferonu beta-1b można zastosować fumaran dimetylu, fingolimod lub natalizumab . Wybór leku powinien być oparty na ocenie kosztów i indywidualnego bezpieczeństwa pacjenta.
CEM-Cat 2011 (Katalonia)	Algorytm eskalacji leczenia stwardnienia rozsianego obejmuje zastosowanie w przypadkach agresywnej choroby natalizumabu lub fingolimodu w ramach I linii leczenia. W algorytmie uwzględniono opcję zmiany terapii (zamiast eskalacji do terapii dalszych linii) pomiędzy ww. lekami. Postępowanie w przypadku nawrotów i utrzymujących się zmian w MRI (a) jeśli przyjmowano IFNb: zwiększenie częstotliwości dawkowania lub dawki, (b) jeśli pacjent już przyjmuje wysoką dawkę IFNB to rozważyć zmianę na GA (c) jeśli pacjent przyjmuje GA, rozważyć zmianę na IFNB (d) jeśli FNG stosowany jest w pierwszej linii, rozważyć zmianę na IFNB lub GA, (e) jeśli NAT stosowany jest w pierwszej linii, rozważyć zmianę na IFNB lub GA, (f) natalizumab , (g) fingolimod.

W terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM zalecane postępowanie obejmuje głównie podanie w I linii leczenia substancji czynnych o charakterze immunomodulującym: IFNB-1a, IFNB-1b lub octan glatirameru, które zgodnie z najnowszymi wytycznymi mogą być stosowane zamiennie (terapię można rozpocząć od leczenia GA lub IFNB). W przypadku wystąpienia nietolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć inne metody terapii, np. leczenie natalizumabem (II linia leczenia).

U pacjentów z wysoką aktywnością choroby rekomendowany jest głównie natalizumab. Poza natalizumabem wymienianym przez wszystkie organizacje, część z nich wskazuje również na fingolimod oraz alemtuzumab.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, jednak ze względu na konflikt interesu 2 nie zostały one dopuszczone do dalszych prac analitycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	dr n. med. Sławomir Wawrzyniak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Ze względu na ceny leków w Polsce stosujemy tylko leki I linii (interferony beta i octan glatirameru) oraz II linia (natalizumab, fingolimod) refundowane przez NFZ. Liczba chorych leczonych w ramach programu lekowego jest raportowana na bieżąco do NFZ i jest to najbardziej wiarygodne źródło powyższych danych. Pozostałe leki zarejestrowane, a nie refundowane stosowane są rzadko.
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	W przypadku braku odpowiedzi na leki I linii lub w postaci agresywnej SM w przypadku braku możliwości zastosowania leków o wyższej skuteczności stosuje się m. in. mitoksantron lek o dużej toksyczności ale skutecznie hamujący aktywność choroby a tym samym narastanie niesprawności.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Mitoksantron
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Natalizumab – wyn ków brak
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lekami I linii i postaci agresywnej choroby rekomenduje się leki o wyższej skuteczności: natalizumab, fingolimodu.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.04.2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: interferon beta 1a, interferon beta 1b, octan glatirameru i fingolimod. Wnioskowany produkt leczniczy jest obecnie refundowany u pacjentów JCV (-).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
B.29. LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)						
Grupa limitowa - 1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg						
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	3402	3572,1	3572,1	bezpłatny
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	5909991001407	3402	3572,1	3572,1	bezpłatny
Grupa limitowa - 1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg						
Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	5909990728497	4084,37	4288,59	4288,59	bezpłatny
Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990874934	4004,99	4205,24	4205,24	bezpłatny
Grupa limitowa - 1024.5, Interferonum beta 1b						
Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 zest.	5909990619375	3057,48	3210,35	3210,35	bezpłatny
Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 fiol.a 3 ml i 15 amp.-strz.a 1,2 ml rozpuszczalnika	5909990650996	2862	3005,1	3005,1	bezpłatny
Grupa limitowa - 1061.0, Glatirameri acetat						
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz. (4 blist.a 7 amp.-strz.a 1 ml)	5909990017065	3780	3969	3969	bezpłatny

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	5909991216382	3510	3685,5	3685,5	bezpłatny
B.46. LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)						
<i>Grupa limitowa - 1105.0, Fingolimod</i>						
Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	5909990856480	7344	7711,2	7711,2	bezpłatny
<i>Grupa limitowa - 1116.0, Natalizumab</i>						
Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990084333	6367,8	6686,19	6686,19	bezpłatny

Z danych publikowanych przez NFZ (komunikaty DGL) wynika, iż w styczniu roku 2016 zrefundowano 223 opakowania leku Tysabri za łączną kwotę ok. 1,2 mln zł co odpowiada kwocie refundacji 5441,36 zł za opakowanie.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Populacja		Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Pacjenci z RRSM oraz obecnością przeciwciał anty-JCV	RES	placebo (BSC)	U części pacjentów, u których niemożliwe jest stosowanie innych dostępnych aktywnych terapii ze względu np. na przeciwwskazania lub działania niepożądane, natalizumab będzie również alternatywą dla leczenia objawowego zdefiniowanego jako najlepsza dostępna terapia objawowa (Best Supportive Care, BSC), która w badaniach klinicznych odpowiada grupie placebo.	Brak uwag.
		interferon beta	Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej standardem postępowania w terapii RRSM jest stosowanie w I linii leczenia interferonów beta lub octanu glatirameru, a u pacjentów z szybko postępującą postacią choroby (populacja RES) również natalizumabu.	W obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dn. 28.10.2015 r. dostępny jest octan glatirameru w dawce 40 mg podskórnie 3 razy w tygodniu. Analiza wnioskodawcy była złożona zanim obwieszczenie weszło w życie, zatem była aktualna na dzień złożenia wniosku. W populacji RES wybór komparatorów poprawny.
	octan glatirameru			
	SOT	placebo (BSC)	U części pacjentów, u których niemożliwe jest stosowanie innych dostępnych aktywnych terapii ze względu np. na przeciwwskazania lub działania niepożądane, natalizumab będzie również alternatywą dla leczenia objawowego zdefiniowanego jako najlepsza dostępna terapia objawowa (Best Supportive Care, BSC), która w badaniach klinicznych odpowiada grupie placebo.	Brak uwag.
		fingolimod	Aktualnie w Polsce do opcji finansowanych ze środków publicznych należą fingolimod. Fingolimod jest również rekomendowany w II linii leczenia.	
Wydłużenie okresu leczenia natalizumabem powyżej 5 lat	RES	placebo (BSC)	Zgodnie z aktualnymi zasadami finansowania terapii RRSM maksymalny okres leczenia za pomocą NAT nie może przekroczyć 5 lat, niezależnie od efektów terapii. Pacjenci skutecznie leczeni natalizumabem, jeśli przekroczą 5-letni okres leczenia, zmuszeni są do zaprzestania terapii. Jednocześnie należy podkreślić, że skutecznie prowadzona terapia w praktyce wyklucza możliwość włączenia tych chorych do programu lekowego leczenia innym preparatem	Zasadne byłoby również porównanie z IFNB i GA ponieważ mogą być one stosowane bez ograniczeń czasowych.
	SOT	placebo (BSC)		

Populacja		Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
			<p>immunomodulującym (np. interferonem beta czy octanem glatirameru), przynajmniej do czasu nawrotu choroby i pogorszenia stanu klinicznego, a zatem pozostawać oni będą na leczeniu objawowym. Wynika to z zapisów programu lekowego, zgodnie z którym chorzy mogą być kwalifikowani do terapii za pomocą interferonu beta lub octanu glatirameru w przypadku, gdy doświadczają rzutów SM lub pojawiają się nowe zmiany w obrazie MRI oraz chorzy uzyskują co najmniej 10 pkt zgodnie z systemem kwalifikacji.</p> <p>Ponadto, ponowne stosowanie uprzednio nieskutecznej terapii, wydaje się nie mieć uzasadnienia klinicznego. Oznacza to, że aktualnie w warunkach polskich podstawową alternatywą dla długoterminowej terapii natalizumabem jest najlepsza terapia podstawowa (BSC).</p>	Fingolimod nie jest obecnie refundowany w okresie powyżej 5 lat.
		fingolimod	<p>Dla fingolimodu, który zgodnie z treścią programu lekowego jest refundowany u pacjentów z RRSM po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, maksymalny okres leczenia również wynosi 5 lat. Należy jednak przyjąć, iż pozytywna decyzja refundacyjna odnośnie do finansowania ze środków publicznych natalizumabu w leczeniu pacjentów z RRSM przez okres dłuższy niż 5 lat, spowoduje również zmiany w finansowaniu fingolimodu. Z tego względu w ramach analiz HTA należy uwzględnić fingolimod, jako dodatkowy komparator dla natalizumabu w populacji SOT.</p>	

Oprócz zastrzeżeń co do omięcia IFNB i GA jako komparatorów do leczenia NAT po 60 m-cach, wybór można uznać za zasadny. Komparatory wybrane przez wnioskodawcę wymieniane są w wytycznych praktyki klinicznej i są refundowane w Polsce. Wyjątek stanowi fingolimod stosowany dłużej niż 60 miesięcy w populacji SOT, jednak Wnioskodawca zaznacza, że jest to dodatkowy komparator.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii natalizumabem (produkt leczniczy Tysabri) trwającej dłużej niż 5 lat u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których zgodnie z aktualnym programem lekowym, maksymalny czas trwania terapii nie może przekroczyć 5 lat. Ponadto w analizie przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu u pacjentów z RRMS oraz obecnością przeciwciał anti-JCV, którzy aktualnie nie mogą być kwalifikowani do programu lekowego.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - Pacjenci z RRSM oraz obecnością przeciwciał anti-JCV

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z RRSM o wysokiej aktywności z obecnością przeciwciał anti-JCV w tym podgrupa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RES: pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM, • SOT: pacjenci po niepowodzeniu terapii LMPCh I linii (IFNB, GA). 	<ul style="list-style-type: none"> • dotyczące pacjentów z innymi niż rzutowo-remisyjną postaciami stwardnienia rozsianego (pierwotnie postępującą, wtórnie postępującą lub postępującą z nakładającymi się rzutami) 	Populacja zgodna z kryterium włączenia do programu lekowego.
Interwencja	NAT w dawce: 300 mg w infuzji dożylniej raz na 4 tyg.	-	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • <u>W populacji RES (I linia):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo (odpowiadające BSC), ○ Interferony beta (IFNB): <ul style="list-style-type: none"> ▪ IFNB-1a: 30 µg domięśniowo raz w tygodniu lub 44 µg podskórnie trzy razy w tygodniu, ▪ IFNB-1b: 250 µg podskórnie co drugi dzień, ○ Octan glatiramery (GA): 20 mg podskórnie raz na dobę, • <u>W populacji SOT (II linia):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo (odpowiadające BSC), ○ Fingolimod (FNG): 0,5 mg doustnie raz na dobę. 	<ul style="list-style-type: none"> • oceniające IFNB lub GA w II linii leczenia lub w populacji mieszanej (I lub II linia), 	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywność kliniczna i/lub radiologiczna SM, • Rzuty SM oceniane w odniesieniu do: <ul style="list-style-type: none"> – rocznego wskaźnika rzutów SM, – odsetka pacjentów wolnych od rzutów SM, – odsetka pacjentów z rzutami SM, w tym poważnymi, ciężkimi bądź wymagającymi podania sterydów, • Przebieg choroby wg EDSS oceniany w odniesieniu do: <ul style="list-style-type: none"> – progresji niesprawności, w tym również utrwalonej, – poprawy stopnia niesprawności w przebiegu SM, w tym również utrwalonej, – średniej zmiany wyniku EDSS, • Zmiany w obrazie MRI, oceniane w odniesieniu do zmian demielinizacyjnych: <ul style="list-style-type: none"> – widocznych po wzmocnieniu gadolinem, – widocznych w obrazach T2-zależnych, – widocznych w obrazach T1-zależnych, • Jakość życia oceniana za pomocą dowolnej skali/kwestionariusza, • Utrata z badania (ogółem, z powodu AEs), • Bezpieczeństwo (AEs w tym poważne i 	-	Wskazane byłoby włączenie do przeglądu systematycznego punktów końcowych dotyczących funkcjonowania psychokognitywnego pacjentów.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	prowadzące do przerwania terapii, SAEs, szczegółowe bezpieczeństwo).		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia. Do analizy kwalifikowano również analizy post hoc z badań randomizowanych, w których oceniano wymienione w kryteriach włączenia punkty końcowe.	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne danych pierwotnych z badań RCT. 	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • badania przeprowadzone u ludzi. 	<ul style="list-style-type: none"> • opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub raportów z badań klinicznych, • porównujące oceniane interwencje z opcjami innymi niż wybrane komparatory oraz niespełniające kryteriów włączenia na potrzeby MTC, • w których nie raportowano wyników po okresie 12 mies. (w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutów) lub 24 mies. (dla pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w MTC), • porównujące różne rodzaje IFNB między sobą, 	-

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - Wydłużenie okresu leczenia NAT powyżej 5 lat

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z RRSM o wysokiej aktywności tym podgrupa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RES: pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM, • SOT: pacjenci po niepowodzeniu terapii LMPCh I linii (IFNB, GA). Z uwagi na ograniczoną jakość i ilość dowodów naukowych potwierdzających skuteczność natalizumabu stosowanego przez okres ≥ 5 lat w populacjach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi, do analizy włączano wszystkie badania dotyczące pacjentów z RRSM, bez względu na stopień zaawansowania i linię leczenia (populacja ogólna).	<ul style="list-style-type: none"> • dotyczące pacjentów z innymi niż rzutowo-remisyjna postaciami stwardnienia rozsianego (pierwotnie postępującą, wtórnie postępującą lub postępującą z nakładającymi się rzutami), 	Populacja zgodna z kryterium włączenia do programu lekowego.
Interwencja	NAT w dawce: 300 mg w infuzji dożylniej raz na 4 tyg. stosowany przez okres ≥ 5 lat	-	-
Komparatory	<p><u>W populacji RES (I linia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC (odpowiadające BSC), <p><u>W populacji SOT (II linia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC (odpowiadające BSC), • fingolimod (FNG): 0,5 mg doustnie raz na dobę. 	-	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywność kliniczna i/lub radiologiczna SM, • Rzuty SM oceniane w odniesieniu do: <ul style="list-style-type: none"> ○ rocznego wskaźnika rzutów SM, ○ odsetka pacjentów wolnych od rzutów SM, ○ odsetka pacjentów z rzutami SM, w tym poważnymi, ciężkimi bądź wymagającymi podania sterydów, • Przebieg choroby wg EDSS oceniany w odniesieniu do: <ul style="list-style-type: none"> ○ progresji niesprawności, w tym również utrwalonej, ○ poprawy stopnia niesprawności w przebiegu SM, w tym również utrwalonej, ○ średniej zmiany wyniku EDSS, • Zmiany w obrazie MRI, oceniane w odniesieniu do zmian demielinizacyjnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ widocznych po wzmocnieniu gadolinem, ○ widocznych w obrazach T2-zależnych, ○ widocznych w obrazach T1-zależnych, • Jakość życia oceniana za pomocą dowolnej skali/kwestionariusza, • Utrata z badania (ogółem, z powodu AEs), 	-	Wskazane byłoby włączenie do przeglądu systematycznego punktów końcowych dotyczących funkcjonowania psychokognitywnego pacjentów.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Bezpieczeństwo (AEs w tym poważne i prowadzące do przerwania terapii, SAEs, szczegółowe bezpieczeństwo).		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, • badania będące przedłużeniem faz RCT, w których okres leczenia wynosił co najmniej 5 lat (opublikowane także w postaci abstraktów lub posterów konferencyjnych); w przypadku braku takich danych do analizy włączano również badania obserwacyjne. 	<ul style="list-style-type: none"> • opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych lub raportów z badań klinicznych, chyba że zawierały dodatkowe informacje do randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy (w tym również wyniki przedłużenia RCT). 	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 12 maja 2015 roku. Podano również, że w dniu 24 września dokonano aktualizacyjnego przeszukania baz informacji medycznej.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji, interwencji, komparatorów i metodyki badania. W strategii obejmującej populację pacjentów z RRSM oraz obecnością przeciwciał anti-JCV ograniczono wyszukiwanie do badań opublikowanych po 1 maja 2012. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 6 kwietnia 2016 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 13 pierwotnych badań z randomizacją i 4 badania nierandomizowane. Opis badań przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14. Zestawienie badań i publikacji włączonych do analizy klinicznej

Interwencja / porównanie	Badanie	Metodyka badania
Populacja pacjentów z RRSM oraz obecnością przeciwciał anti-JCV:		
NAT vs PLC	AFFIRM	Badanie randomizowane z grupą kontrolną
	SENTINEL	
IFNB vs PLC	IFNB MS	
	MSCRG	
	PRISMS	
GA vs PLC	Bornstein 1987	
	Johnson 1995	
IFNB vs GA	BEYOND	
	Calabrese 2012	
	REGARD	
FNG vs PLC	FREEDOMS	
	FREEDOMS II	
FNG vs IFNB	TRANSFORMS	
Wydłużenie okresu leczenia NAT powyżej 5 lat		
NAT	STRATA	Prospektywne badanie obserwacyjne
	TOP	
	Prosperini 2015	
FNG	LONGTERMS	Nierandomizowane, otwarte przedłużenie badań RCT fazy 2, 3 i 3b

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
AFFIRM <u>Źródło finansowania:</u> Biogen Idec i Elan Pharmaceuticals	Badanie: randomizowane III fazy Zaślepienie: Potrójne Opis utraty chorych z badania: tak Skala Jadad: 5/5 Wyniki dla populacji ITT: w zakresie skuteczności, w zakresie bezpieczeństwa: mITT (pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku) Klasyfikacja AOTM: IIA Międzynarodowe, wieloośrodkowe Okres obserwacji: 2 lata Hipoteza: <i>superiority</i>	•NAT: 300 mg i.v.1 raz na 4 tyg., •PLC (schemat mitygujący ocenianą interwencję) Kointerwencje: Metyloprednizolon w przypadku rzutu (1000 mg/dz. przez 3 do 5 dni)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. 18–50 lat 2. Zdiagnozowane RRSM wg kryteriów McDonalda 3. Wynik w skali EDSS 0–5 4. Zmiany w badaniu MRI odpowiadające obrazowi SM 5. ≥ 1 rzut choroby w ciągu 12 mies. Przed włączeniem do badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Postacie SM: PPSM, SPSM, PRSM 2. Rzut w okresie 50 dni przed włączeniem do badania 3. Terapia cyklofosfamidem lub MTX w ciągu roku przed badaniem 4. Terapia IFNB, GA, cyklosporyną, azatiopryną, MTX lub dożylnymi immunoglobulinami w okresie 6 miesięcy przed badaniem 5. Terapia IFNB, GA lub ich kombinacją przez okres dłuższy niż 6 miesięcy <u>Liczebność grup:</u> NAT: 627, PLC: 315 wszyscy pacjenci wcześniej nieleczeni badanie dotyczyło I linii leczenia	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 Po 2 latach: <u>Pierwszorzędowe:</u> 1. Skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tyg. progresji niepełnosprawności (wzrost wyniku EDSS o ≥ 1 pkt z wartości wyjściowej ≥ 1 pkt lub o $\geq 1,5$ pkt. z <i>baseline</i> 0 pkt) <u>Drugorzędowe:</u> 1. Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów 2. Zmiany w obrazach 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, aktywność choroby, poprawa przebiegu choroby wg EDSS, utrata z badania, roczna częstość hospitalizacji <u>Bezpieczeństwo:</u> działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zgony
SENTINEL <u>Źródło finansowania:</u> Biogen Idec i Elan Pharmaceuticals	Badanie: randomizowane, III fazy Zaślepienie: Potrójne: Opis utraty chorych z badania: tak Skala Jadad: 5/5 Wyniki dla populacji ITT: w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa Klasyfikacja AOTM: IIA Międzynarodowe, wieloośrodkowe Okres obserwacji: 2 lata Hipoteza: <i>superiority</i>	•NAT: 300 mg i.v.1 raz na 4 tyg., + FNB-1a (Avonex) 30 g i.m. raz w tyg.; • PLC (schemat mitygujący ocenianą interwencję) + FNB-1a (Avonex) 30 g i.m. raz w tyg. Kointerwencje: Metyloprednizolon w przypadku rzutu (1000 mg/dz. przez 3 do 5 dni)	<u>Kryteria włączenia:</u> 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 5. Terapia IFNB 1a ≥ 12 mies. Przed włączeniem do badania 6. ≥ 1 rzut SM w okresie 12 mies. (leczenia interferonem beta) poprzedzających badanie <u>Kryteria wykluczenia:</u> 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+IFNBeta-1a: 589, IFNBeta-1a+PLC: 582 wszyscy pacjenci brali wcześniej IFNBeta Badanie dotyczyło II linii leczenia	Po roku: <u>Pierwszorzędowe:</u> 1. Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów choroby <u>Drugorzędowe:</u> 1. Zmiany w obrazie MRI 2. Odsetek pacjentów bez rzutów choroby Po 2 latach: <u>Pierwszorzędowe:</u> 1. Skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tyg. progresji niepełnosprawności (wzrost wyniku EDSS o ≥ 1 pkt z wartości wyjściowej ≥ 1 pkt lub o $\geq 1,5$ pkt. z <i>baseline</i> 0 pkt) <u>Drugorzędowe:</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

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Prosperini 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Badanie nie otrzymało wsparcia finansowego (badanie przeprowadzono z wykorzystaniem informacji zebranych podczas prowadzenia normalnej opieki nad pacjentem)</p>	<p>Badanie: Prospektywne badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo długookresowej terapii NAT w leczeniu pacjentów z RRSM Okres interwencji i obserwacji: 6 lat w grupie pacjentów kontynuujących terapię NAT, natomiast w grupie pacjentów, którzy przerwali leczenie mediana czasu trwania terapii NAT wynosiła 3,5 roku (2–5) 72 miesiące Typ wg AOTM: IVA Hipoteza: bd</p>	<p>Standardowa terapia NAT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontynuacja terapii vs Przerwanie leczenia 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> RRSM wg kryteriów McDonald Pacjenci, którzy byli leczeni przez co najmniej 2 lata bez pogorszenia niesprawności NAT <u>Kryteria wykluczenia:</u> ≥ 6 pkt w skali EDSS w <i>baseline</i> Wzrost o ≥ 1 pkt wyn ku w skali EDSS w ciągu pierwszych dwóch lat terapii NAT Przerwanie terapii NAT z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub wytworzenia przeciwciał anti-NAT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Progresa choroby wynik ≥ 4 w skali EDSS (u pacjentów, którzy w <i>baseline</i> mieli < 3 pkt EDSS) lub wynik 6 w skali EDSS (u pacjentów, którzy w <i>baseline</i> mieli ≥ 3 pkt EDSS) • Odsetek pacjentów z JCV • Zmiana średniej liczby rzutów • Zmiana wyniku w skali EDSS • Zmniejszenie stopnia niepełnosprawności: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona klinicznie poprawa niepełnosprawności w odniesieniu do poziomu z <i>baseline</i> • Istotny klinicznie spadek wyniku o ≥ 1 pkt w skali EDSS (u pacjentów, którzy w <i>baseline</i> mieli ≥ 2 pkt EDSS) lub o 1,5 pkt w skali EDSS (u pacjentów, którzy w <i>baseline</i> mieli < 2 pkt EDSS)
<p>TOP <u>Źródło finansowania:</u> Biogen Idec Inc</p>	<p>Badanie: Prospektywne, wielośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające długookresowe bezpieczeństwo NAT w leczeniu pacjentów z RRSM Okres obserwacji: mediana [zakres] 26 miesięcy [1–69] Okres interwencji: mediana [zakres] 22 miesiące [1–74] Typ wg AOTM: IVA Hipoteza: bd</p>	<p>NAT w dawce 300 mg i.v. co 4 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RRSM 2. Pacjenci którzy otrzymali nie więcej niż 3 dawki NAT przed włączeniem do badania 3. Pacjenci nie leczeni wcześniej NAT 4. Kobiety: po menopauzie, chirurgicznie sterylne, stosujące skuteczną antykoncepcję 5. ≥ 1 udokumentowany rzut w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie 6. Pacjenci, którzy spełniali lokalne kryteria refundacyjne dla NAT <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PML lub inne zakażenie oportunistyczne, lub zwiększone ryzyko na występowanie tego typu zakażenia w wywiadzie 2. Obecność przeciwciał anti-JCV w wywiadzie 3. Jednoczesna terapia NAT i immunosupresyjna lub immunomodulująca 4. Obniżenie odporności w chwili włączania do badania 5. Znany nowotwór złośliwy 6. Kobiety karmiące piersią lub będące w ciąży, lub planujące zajście w ciążę 	<p>I rz. PK: 1. Długookresowe bezpieczeństwo (częstość i rodzaj ciężkich zdarzeń niepożądanych) II rz. PK: 1. Wystąpienie nawrotu 2. Zmiana wyniku pkt w skali EDSS</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
STRATA MS <u>Źródło finansowania:</u> Biogen Idec	Badanie: Prospektywne badanie obserwacyjne oceniające długookresową skuteczność i bezpieczeństwo NAT w leczeniu pacjentów z RRSM Okres obserwacji: 60 miesięcy Okres interwencji mediana [zakres]: 64 [1; 85] miesięcy Typ wg AOTM: IVA Hipoteza: bd	NAT w dawce 300 mg i.v. co 4 tyg.*	<u>Kryteria włączenia</u> 1. Pacjenci z RRSM uprzednio uczestniczący w jednym z następujących badań: AFFIRM, SENTINEL, GLANCE, STARS 2. Zaprzestanie jednoczesnego stosowania leków immunosupresyjnych i immunomodulujących <u>Kryteria wykluczenia</u> 1. Obecność przeciwciał anti-NAT 2. Naruszenie układu odpornościowego 3. Wcześniejsze przerwanie terapii NAT z powodu wystąpienia reakcji alergicznych lub poważnych działań niepożądanych 4. Nowotwór złośliwy w wywiadzie 5. Jakakolwiek poważne schorzenie wykluczające stosowanie rekombinowanego humanizowanego przeciwciała	<u>Skuteczność:</u> 1. Progresa choroby wg EDSS 2. Odsetek nawrotów w ujęciu rocznym <u>Bezpieczeństwo:</u> Ciężkie zdarzenia niepożądane, reakcje nadwrażliwości na infuzję, wystąpienie PML

* Pacjenci otrzymujący w badaniach RCT placebo i/lub inne LMPCh w przedłużonej fazie badania otrzymywali NAT (tylko 57 pacjentów otrzymywało placebo). Po włączeniu do badania STRATA wszyscy otrzymywali NAT. Mediana czasu pomiędzy ostatnią infuzją NAT przed włączeniem do STRATA a pierwszą infuzją w STRATA wynosiła 85 tyg.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań i pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 2 aneksu do AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do oceny jakości badań RCT włączonych do przeglądu wnioskodawcy użyto skali Jadad. 3 badania oceniono na 2 punkty (Johnson 1995, BEYOND, Calabrese 2012), 4 badania na 3 punkty (IFNB MS, MSCRG, Bornstein 1987, REGARD), 1 badanie na 4 punkty (PRISMSd) oraz 5 badań, w tym badania dla porównania NAT z PLC, oceniono na 5 punktów (AFFIRM, SENTINEL, FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS).

Do oceny jakości badań obserwacyjnych włączonych po przeglądu wnioskodawcy użyto skali NICE. 2 badania oceniono na 6 punktów (Prosperini 2015, LONGTERMS) i 2 badania na 7 punktów (STRATA MS, TOP).

Dodatkowo w wyniku uzupełniającego przeszukania literatury odnaleziono trzy badania dla natalizumabu (Prosperini 2012, Lanzillo 2012, Rio 2012), w których populację stanowili pacjenci po niepowodzeniu LMPCh. Przy ocenie skuteczności natalizumabu w populacji SOT uwzględniono również wyniki rejestru TOP.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy, cytaty z rozdz. 11 AKL wnioskodawcy:

1. Dane dotyczące efektywności klinicznej NAT w populacji pacjentów z obecnością przeciwciał anty-JCV (+) są ograniczone i pochodzą z analizy *post hoc* badania AFFIRM (opublikowanego wyłącznie w postaci abstraktu oraz posteru konferencyjnego) oraz z badań obserwacyjnych.
2. W przypadku populacji RES, dane dotyczące efektywności klinicznej natalizumabu 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 porejestacyjnych, które potwierdzają skuteczność NAT w populacjach o wysokiej aktywności choroby, a także wskazują na jego przewagę w stosunku do innych, dotychczas stosowanych LMPCh.
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 tej 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.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu SENTINEL natalizumab był podawany w skojarzeniu z IFNB, tymczasem podawanie NAT w skojarzeniu z IFNB i GA jest przeciwwskazaniem do stosowania NAT według obowiązującej ChPL i programu lekowego.
- Okres obserwacji w badaniach jest relatywnie krótki.
- W przedstawionych badaniach obserwacyjnych brak grupy kontrolnej dla NAT i dla FNG. W badaniu Prosperini 2015 pacjenci kontynuujący leczenie NAT byli porównywani z pacjentami, którzy przegrali leczenie z powodu wątpliwości co do ryzyka PML, w tej grupie mediana czasu trwania terapii NAT wynosiła 3,5 roku (2–5) 72 miesiące.
- Część zaprezentowanych wyników była oparta na danych niepublikowanych, co znacząco obniża ich wiarygodność.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Jakościowa i jeśli było to możliwe również ilościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Porównania pośrednie przeprowadzono w sposób prawidłowy. Analizowano heterogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną badań włączonych do przeglądu. Przeprowadzono również analizę wrażliwości dla wykonanej syntezy ilościowej.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy, cytaty z rozdz. 11 AKL wnioskodawcy:

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

1. Dane dla populacji JCV (+) dostępne są wyłącznie dla NAT; z tego względu przeprowadzenie porównania z ocenianymi komparatorami w tak wyodrębnionej grupie chorych nie było możliwe, przy czym efekty

obserwowane w grupie pacjentów JCV (+) i JCV (-) są zbliżone (brak istotnej statystycznie interakcji między grupami), co oznacza, że wyniki porównania pośredniego dla populacji ogólnej można odnosić do podgrupy JCV (+).

2. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących NAT z ocenianymi komparatorami, konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego. Porównanie pośrednie metodą MTC przeprowadzono dla populacji ogólnej ze względu na dostępność danych.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa NAT oraz FNG stosowanych przez okres powyżej 5 lat pochodzą z badań obserwacyjnych.
7. Ze względu na różnice w metodyce oraz sposobie raportowania danych w badaniach oceniających długookresową skuteczność i bezpieczeństwo NAT i FNG porównanie pośrednie z dostosowaniem nie było możliwe, dlatego ograniczono się do oceny jakościowej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wyniki dla populacji SOT z JCV (+) przedstawiono na podstawie dodatkowych badań, których typ nie był uwzględniony w kryteriach kwalifikacji do przeglądu systematycznego. Zatem dodatkowe wyszukiwanie przeprowadzono w sposób niesystematyczny.
- Wnioskodawca założył, że nie ma różnic między populacją JCV (+) i JCV (-) jedynie na podstawie punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono jedynie wyniki porównań bezpośrednich dla NAT vs PLC oraz wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych metodą MTC. Pozostałe wyniki przedstawiono w AKL (wraz z aneksem) wnioskodawcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI PACJENTÓW JCV (+) - Porównanie bezpośrednie NAT vs PLC

Wyniki dla populacji ogólnej

Tabela 16. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Klinicznie nieaktywne SM							
12	455/605 (75%)	164/303 (54%)	2,57 [1,92; 3,44]	0,21 [0,14; 0,28]	5 [4; 7]	<0,0001	Ś
24 (A)	383/596 (64%)	117/301 (39%)	2,83 [2,12; 3,76]	0,25 [0,19; 0,32]	4 [4; 6]	<0,0001	Ś
24 (B)	393/596 (66%)	122/301 (41%)	2,84 [2,13; 3,78]	0,25 [0,16; 0,32]	4 [4; 6]	<0,0001	Ś
Radiologicznie nieaktywne SM							
12	379/605 (63%)	71/297 (24%)	5,34 [3,90; 7,30]	0,39 [0,33; 0,45]	3 [3; 4]	<0,0001	Ś
24	342/593 (58%)	42/296 (14%)	8,24 [5,72; 11,87]	0,43 [0,38; 0,49]	3 [3; 3]	<0,0001	Ś
Nieaktywne SM łącznie							
12	282/604 (47%)	47/305 (15%)	4,81 [3,39; 6,82]	0,31 [0,26; 0,37]	4 [3; 4]	<0,0001	Ś
24 (A)	220/600 (37%) ^a	22/304 (7%)	7,42 [4,66; 11,81]	0,29 [0,25; 0,34]	4 [3; 5]	<0,0001	Ś
24 (B)	225/600 (38%)	25/304 (8%)	6,70 [4,31; 10,41]	0,29 [0,24; 0,34]	4 [3; 5]	<0,0001	Ś

A – uwzględniająca w definicji progresję wg EDSS utrzymującą się przez 12 tyg.; B – uwzględniająca w definicji progresję wg EDSS utrzymującą się przez 24 tyg.

a) Wśród pozostałych 380 pacjentów chorobę aktywną u 65% stwierdzono tylko w 1 pomiarze.

Tabela 17. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC		p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
Roczny wskaźnik rzutów ogółem								
3	627	0,30 (bd)	315	0,71 (bd)	-0,41 [-0,62; -0,20]	-58%	<0,0001	W
12	627	0,27 (0,77)	315	0,78 (1,36)	-0,51 [-0,67; -0,35]	-68%	<0,001	W
24	627	0,23 (0,57)	315	0,73 (1,13)	-0,50 [-0,63; -0,37]	-68%	<0,001	W
Roczny wskaźnik rzutów wymagających podania sterydów								
24	627	0,13 (0,39)	315	0,43 (0,73)	-0,30 [-0,39; -0,21]	-69%	<0,001	Ś
Średnia liczba rzutów w przeliczeniu na pacjenta								
24	627	0,22 (bd)	315	0,67 (bd)	-0,45 [-0,72; -0,18]	-67%	<0,001	W

Tabela 18. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNT [95% CI]	p	G
Pacjenci wolni od rzutów SM							
12	501/627 (80%)	189/315 (60%)	2,65 [1,97; 3,57]	0,20 [0,14; 0,26]	6 [4; 8]	<0,001	W
24	454/627 (72%)	146/315 (46%)	3,04 [2,29; 4,03]	0,26 [0,20;0,33]	4 [4; 6]	<0,001	W
Pacjenci z wyłączenie 1 rzutem SM							
12	106/627 (17%)	76/315 (24%)	0,64 [0,46; 0,89]	-0,07 [-0,13; -0,02]	14 [8; 61]	bd	W
24	123/627 (20%)	65/315 (21%)	0,94 [0,67; 1,31]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	bd	Ś
Pacjenci z 2 rzutami SM							
12	17/627 (3%)	36/315 (11%)	0,22 [0,12; 0,39]	-0,09 [-0,12; -0,05]	12 [9; 21]	bd	W
24	36/627 (6%)	63/315 (20%)	0,24 [0,16; 0,38]	-0,14 [-0,19; -0,09]	8 [6; 11]	bd	W
Pacjenci z ≥ 3 rzutami SM							
12	3/627 (<1%)	14/315 (4%)	0,10 [0,03; 0,36]	-0,04 [-0,06; -0,02]	26 [16; 62]	bd	W
24	14/627 (2%)	41/315 (13%)	0,15 [0,08; 0,28]	-0,11 [-0,15; -0,07]	10 [7; 15]	bd	W
Pacjenci z ciężkimi rzutami SM^a							
24	38/627 (6%)	41/312 (13%)	0,43 [0,27; 0,69]	-0,07 [-0,11; -0,03]	15 [10; 36]	<0,001	W
Pacjenci z rzutami wymagającymi podania sterydów							
24	111/627 (18%)	134/315 (43%)	0,29 [0,21; 0,39]	-0,25 [-0,31; -0,19]	4 [3; 5]	<0,001	Ś

a) Raportowane jako działania niepożądane.

Tabela 19. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do stopnia niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS raportowane po 2 latach terapii (dane dychotomiczne)

Kategoria	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Utrwalona progresja niesprawności							
przez 12 tyg.	107/627 (17%)	91/315 (29%)	0,51 [0,37; 0,70]	-0,12 [-0,18; -0,06]	9 [6;17]	<0,001	W
przez 24 tyg.	bd	bd	HR = 0,46 [0,33; 0,64] ^a	bd	bd	<0,001	Ś
Utrwalona poprawa stopnia niesprawności							
przez 12 tyg.	120/417 (29%)	36/203 (18%)	1,87 [1,23; 2,85]	0,11 [0,04; 0,18]	10 [6; 24]	0,006	Ś
przez 24 tyg.	bd	bd	HR = 1,44 [0,95; 2,18] ^a	bd	bd	0,087	Ś
przez 36 tyg.	bd	bd	HR = 1,71 [1,06; 2,79] ^a	bd	bd	0,030	Ś
przez 48 tyg.	bd	bd	HR = 1,83 [1,07; 3,13] ^a	bd	bd	0,027	Ś
Poprawa stopnia niesprawności lub choroba stabilna							
x	408/627 (65%) ^b	167/315 (53%) ^b	1,65 [1,25; 2,17]	0,12 [0,05; 0,19]	9 [6;19]	bd	Ś

a) Analiza wrażliwości; wynik HR z badania.

b) W tym 15 vs 0 pacjentów z całkowitą redukcją progresji do EDSS = 0.

Tabela 20. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do stopnia niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS raportowane po 2 latach terapii (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC		p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
Całkowita średnia zmiana wyniku EDSS								
24	574	0,04 (0,86)	282	0,41 (1,09)	-0,37 [-0,52; -0,22]	-90%	<0,001	Ś

Tabela 21. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazie MRI (dane dychotomiczne)

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Brak zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd							
12	605/627 (95%)	213/315 (68%)	13,17 [8,10; 21,42]	0,29 [0,24; 0,34]	4 [3; 5]	bd	W
24	608/627 (97%)	227/315 (72%)	12,41 [7,38; 20,84]	0,25 [0,20; 0,30]	5 [4; 7]	bd	W
Brak nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI							
12	382/627 (61%)	72/315 (23%)	5,26 [3,87; 7,16]	0,38 [0,32; 0,44]	3 [3; 4]	bd	W
24	360/627 (57%)	46/315 (15%)	7,88 [5,55; 11,19]	0,43 [0,37; 0,48]	3 [3; 3]	bd	W
Brak nowych zmian T1-zależnych widocznych w obrazie MRI							
24	395/627 (63%)	85/315 (27%)	4,61 [3,42; 6,20]	0,36 [0,30; 0,42]	3 [3; 4]	bd	W

Tabela 22 Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazie MRI (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC		p	G
	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd								
12	627	0,1 (1,3)	315	1,3 (3,2)	-1,20 [-1,57; -0,83]	-92%	<0,001	W
24	627	0,2 (2,7)	315	2,4 (6,3)	-2,26 [-2,94; -1,58]	-92%	<0,001	W
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI								
12	627	1,2 (4,7)	315	6,1 (9,0)	-4,90 [-5,96; -3,84]	-80%	<0,001	W
24	627	1,9 (9,2)	315	11,0 (15,7)	-9,10 [-10,98; -7,22]	-83%	<0,001	W
Liczba nowych zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI								
12	627	1,1 (4,5)	315	5,8 (8,3)	-4,70 [-5,68; -3,72]	-81%	<0,001	W
24	627	1,8 (9,0)	315	10,2 (14,4)	-8,40 [-10,14; -6,66]	-82%	<0,001	W
Liczba powiększonych zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI								
12	627	0,1 (0,3)	315	0,4 (1,1)	-0,30 [-0,42; -0,18]	-75%	<0,001	W
24	627	0,1 (0,5)	315	0,8 (2,2)	-0,70 [-0,95; -0,45]	-88%	<0,001	W
Liczba wszystkich nowych zmian T1-zależnych widocznych w obrazie MRI								
12	627	0,6 (1,9)	315	2,3 (4,0)	-1,70 [-2,17; -1,23]	-74%	<0,001	W
24	627	1,1 (3,3)	315	4,6 (7,3)	-3,50 [-4,35; -2,65]	-76%	<0,001	W
Liczba nowych zmian T1-zależnych nieulegających wzmocnieniu w obrazie MRI								
12	627	0,6 (1,8)	315	1,9 (3,4)	-1,30 [-1,70; -0,90]	-68%	<0,001	W
24	627	1,0 (2,9)	315	3,8 (5,9)	-2,80 [-3,49; -2,11]	-74%	<0,001	W

Tabela 23. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do zmian objętościowych ognisk widocznych w obrazach MRI (dane ciągłe)

OI [m-cie]	Zmiana objętości ognisk wyrażona w mm ³						Zmiana objętości ognisk wyrażona w % ^a					
	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	MD [95% CI]	p	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	MD [95% CI]	p
Zmiana objętości ognisk widocznych po wzmocnieniu Gd												
12	627	-342,8 (810,8)	315	-125,8 (840,1)	-217,00 [-329,40; -104,60]	<0,001	320	-93,3 (51,7)	145	33,4 (448,7)	-126,70 [-199,95; -53,45]	<0,001
24	627	-331,6 (821,5)	315	-141,2 (922,0)	-190,40 [-310,82; -69,98]	<0,001	320	-90,7 (61,9)	145	-25,2 (188,9)	-65,50 [-96,99; -34,01]	<0,001
Zmiana objętości ognisk widocznych w obrazie MRI T2-zależnych												
12	627	-1323,7 (16861,0)	315	740,9 (13278,3)	-2064,60 [-4037,40; -91,80]	<0,001	626	8,1 (160,2)	315	43,5 (365,0)	-35,40 [-77,62; 6,82]	<0,001
24	627	-905,4 (12781,2)	315	2890,8 (15068,4)	-3796,20 [-5737,81; -1854,59]	<0,001	626	10,1 (153,8)	315	67,2 (412,7)	-57,10 [-104,24; -9,96]	<0,001
Zmiana objętości widocznych w obrazie MRI T1-zależnych												
12	627	-1603,6 (4677,4)	315	-714,4 (5085,9)	-889,20 [-1559,64; -218,76]	<0,001	610	13,6 (291,4)	308	74,9 (1072,8)	-61,30 [-183,32; 60,72]	<0,001

24	627	-1508,3 (4759,1)	315	548,0 (12314,3)	-2056,30 [-3466,28; -646,32]	<0,001	610	19,6 (321,8)	308	109,2 (1362,3)	-89,60 [-243,87; 64,67]	<0,001
----	-----	---------------------	-----	--------------------	---------------------------------	--------	-----	-----------------	-----	-------------------	----------------------------	--------

a) Analiza w odniesieniu do pacjentów z wyjściową objętością przekraczającą wartość 0.

Tabela 24. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do klinicznie istotnej zmiany jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	Komponent	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	NNT; RD [95% CI] ^b	p	G
Klinicznie istotna poprawa	PCS	156/627 (25%)	53/315 (17%)	1,64 [1,16; 2,31]	13 [8; 37]	IS ^a	W
	MCS	179/627 (29%)	68/315 (22%)	1,45 [1,05; 2,00]	15 [8; 84]	NS	W
Klinicznie istotne pogorszenie	PCS	113/627 (18%)	79/315 (25%)	0,66 [0,47; 0,91]	15 [8; 72]	IS ^a	W
	MCS	112/627 (18%)	70/315 (22%)	0,76 [0,54; 1,06]	NS; -0,04 [-0,10; 0,01]	NS	Ś

a) Na korzyść natalizumabu.

b) Wynik RD podawano, gdy NNT było NS.

Tabela 25. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane ciągłe)

Komponent/ Domena	Baseline	6 mies.			12 mies.			24 mies.		
	Mb vs Mk	Mb vs Mk ^a	p	MD [95%CI]	Mb vs Mk ^a	p	MD [95%CI]	Mb vs Mk ^a	p	MD [95%CI]
PCS	43,7 vs 44,3	0,89 vs -0,41	<0,05	1,30 [0,00; 2,60]	0,98 vs -0,95	<0,001	1,93 [0,78; 3,08]	0,67 vs -1,34	<0,01	2,01 [0,48; 3,54]
Funkcjonowanie fizyczne	70,2 vs 72,9	1,29 vs -2,17	<0,01	3,46 [0,83; 6,09]	1,70 vs -2,59	<0,01	4,29 [1,03; 7,55]	1,21 vs -5,17	<0,001	6,38 [2,58; 10,18]
Fizyczne ograniczenie codziennych czynności	55,0 vs 57,0	8,15 vs 0,84	<0,01	7,31 [1,75; 12,87]	7,38 vs 1,74	NS	ND	6,81 vs -1,98	<0,01	8,79 [2,10; 15,48]
Odczuwanie bólu	73,0 vs 74,0	-0,28 vs -1,65	NS	ND	-0,37 vs -2,86	NS	ND	-0,96 vs -1,87	NS	ND
Ogólne poczucie zdrowia	53,7 vs 54,0	2,33 vs 0,18	NS	ND	3,69 vs 1,03	<0,05	2,66 [0,00; 5,32]	3,82 vs -0,66	<0,01	4,48 [1,07; 7,89]
Witalność	48,3 vs 52,9	3,03 vs -2,04	<0,01	5,07 [1,21; 8,93]	3,57 vs -0,32	NS	ND	3,74 vs -2,68	<0,01	6,42 [1,53; 11,31]
MCS	45,7 vs 46,8	1,08 vs -0,20;	NS	ND	1,85 vs 0,83	NS	ND	2,00 vs -0,53	<0,05	2,53 [0,00; 5,06]
Funkcjonowanie społeczne	71,4 vs 73,8	2,07 vs -1,30	NS	ND	3,80 vs -0,34	NS	ND	4,03 vs -3,30	<0,001	7,33 [2,96; 11,70]
Psychiczne ograniczenie codziennych czynności	66,9 vs 67,9	3,93 vs 1,70	NS	ND	6,14 vs 3,30	NS	ND	6,81 vs -2,73	<0,001	9,54 [3,86; 15,22]
Funkcjonowanie psychiczne	67,0 vs 69,2	1,41 vs -1,19	NS	ND	2,35 vs 0,57	NS	ND	2,37 vs -0,09	NS	ND

Wyniki dla populacji ITT: NAT = 627 oraz PLC = 315.

a) Zmiany ujemne wskazują na pogorszenie.

Tabela 26. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do jakości życia w skali VAS (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC MD [95% CI]	p	G
	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)			
Wynik w sali VAS							
12	627	0,0 (bd)	315	-5,2 (bd)	5,20 [0,19; 10,21]	0,042	W
24	627	0,2 (bd)	315	-6,2 (bd)	6,40 [1,75; 11,05]	0,007	W

Wyniki dla populacji RES

Tabela 27. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą nieaktywną

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Klinicznie nieaktywne SM							
24	98/146 (67%)	11/59 (19%)	8,91 [4,25; 18,68]	0,48 [0,36; 0,61]	3 [2; 3]	<0,0001	S
Radiologicznie nieaktywne SM							
24	55/144 (38%)	2/57 (4%)	16,99 [3,98; 72,48]	0,35 [0,25; 0,44]	3 [3; 4]	<0,0001	S
Nieaktywne SM łącznie							
12	50/146 (34%)	2/59 (3%)	14,84 [3,48; 63,33]	0,31 [0,22; 0,40]	4 [3; 5]	<0,0001	S
24	40/146 (27%)	1/59 (2%)	21,89 [2,93; 163,34]	0,26 [0,18; 0,34]	4 [3; 6]	<0,0001	S

Tabela 28. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC		p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
Roczny wskaźnik rzutów ogółem								
3	148	0,30 (bd)	61	0,94 (bd)	-0,64 [-1,07; -0,21]	-68%	0,0039	Ś
24	148	0,28 (bd)	61	1,46 (bd)	-1,18 [-1,88; -0,48]	-81%	<0,001	Ś
Roczny wskaźnik rzutów wymagających podania sterydów								
24	148	0,15 (bd)	61	0,76 (bd)	-0,61 [-0,97; -0,25]	-80%	<0,001	Ś

Tabela 29. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do rzutów choroby (dane dychotomiczne)

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Pacjenci wolni od rzutów SM							
24	101/148 (68%)	14/61 (23%)	7,21 [3,62; 14,38]	0,45 [0,32; 0,58]	3 [2; 4]	<0,001	Ś
24 ^a	105/148 (71%)	15/61 (34%)	7,49 [3,79; 14,82]	0,46 [0,33; 0,59]	3 [2; 3]	<0,001	Ś
Pacjenci z rzutami wymagającymi podania sterydów							
24	30/148 (20%)	36/61 (59%)	0,18 [0,09; 0,34]	-0,39 [-0,53; -0,25]	3 [2; 5]	bd	S

a) Estymowane za pomocą krzywej Kaplana-Maiera.

Tabela 30. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do przebiegu SM wg EDSS (dane dychotomiczne)

Kategoria	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Utrwalona progresja niesprawności							
przez 12 tyg.	21/148 (14%)	18/61 (29%)	0,40 [0,19; 0,81]	-0,15 [-0,28; -0,03]	7 [4; 39]	0,029	Ś
przez 24 tyg. ^a	15/148 (10%)	16/61 (26%)	0,32 [0,15; 0,69]	-0,16 [-0,28; -0,04]	7 [4; 25]	0,004	Ś
Utrwalona poprawa stopnia niesprawności^b							
przez 12 tyg.	53/148 (32%)	9/61 (15%)	3,22 [1,47; 7,06] ^c	0,21 [0,09; 0,33]	5 [4; 11]	0,045	Ś

a) Analiza wrażliwości., b) Analiza *post hoc*., c) Na podstawie danych od podmiotu odpowiedzialnego, wartość HR raportowana w badaniu 2,43 [1,02; 5,77]; p = 0,045.

Tabela 31. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do zmian w obrazie MRI (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC		p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
Liczba zmian widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu Gd								
24	148	0,5 (2,8)	61	3,2 (7,4)	-2,70 [-4,61; -0,79]	-84%	<0,001	Ś
Nowe lub powiększające się zmiany widoczne w obrazie MRI T2-zależnym								
24	148	4,2 (17,8)	61	19,1 (23,6)	-14,90 [-21,48; -8,32]	-78%	<0,001	Ś
Nowe zmiany widoczne w obrazie MRI T1-zależnym								
24	148	2,2 (6,1)	61	7,0 (8,8)	-4,80 [-7,22; -2,38]	-69%	<0,001	Ś

Tabela 32. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w populacji RES w odniesieniu do jakości życia wg kwestionariusza SF-36 oraz skali VAS

Punkt końcowy	OI [mies.]	NAT		PLC		NAT vs PLC MD [95% CI]	p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
Wynik SF-36 PCS	24	148	1,6 (bd)	61	-2,2 (bd)	3,80 [0,62; 6,98]	0,019	Ś
Wynik SF-36 MCS	24	148	3,4 (bd)	61	-1,3 (bd)	4,70 [0,46; 8,94]	0,030	Ś
Wynik w skali VAS	24	148	3,7 (bd)	61	-7,6 (bd)	11,30 [2,38; 20,22]	0,013	Ś

Wyniki dla populacji SOT

Tabela 33. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT + IFNB		IFNB + PLC		NAT + IFNB vs IFNB + PLC		p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
Roczny wskaźnik rzutów SM ogółem								
12	589	0,38 (0,80)	582	0,81 (1,23)	-0,43 [-0,55; -0,31]	-54%	<0,001	W
24	589	0,34 (0,62)	582	0,75 (1,04)	-0,41 [-0,51; -0,31]	-55%	0,001	W
Roczny wskaźnik rzutów SM wymagających podania sterydów								
24	589	0,23 (0,46)	582	0,58 (0,74)	-0,35 [-0,42; -0,28]	-61%	<0,001	W
Liczba rzutów SM w przeliczeniu na pacjenta								
24	589	0,33 (bd)	582	0,75 (bd)	-0,42 [-0,67; -0,17]	-56%	0,001	W

Tabela 34. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do rzutów choroby (dane dichotomiczne)

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Pacjenci wolni od rzutów							
12	424/589 (72%)	269/582 (51%)	2,99 [2,35; 3,81]	0,26 [0,20; 0,31]	4 [4; 5]	<0,001	W
24	359/589 (61%)	217/582 (37%)	2,63 [2,07; 3,32]	0,24 [0,18; 0,29]	5 [4; 6]	<0,001	W
Pacjenci z wyłącznie 1 rzutem SM							
12	132/589 (22%)	183/582 (31%)	0,63 [0,49; 0,82]	-0,09 [-0,14; -0,04]	12 [8; 26]	bd	W
24	158/589 (27%)	164/582 (28%)	0,93 [0,72; 1,21]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	bd	Ś
Pacjenci z 2 rzutami SM							
12	30/589 (5%)	77/582 (13%)	0,35 [0,23; 0,55]	-0,08 [-0,11; -0,05]	13 [9; 21]	bd	W
24	41/589 (7%)	105/582 (18%)	0,34 [0,23; 0,50]	-0,11 [-0,15; -0,07]	10 [7; 14]	bd	W
Pacjenci z 3 rzutami SM							
12	3/589 (<1%)	26/582 (4%)	0,11 [0,03; 0,36]	-0,04 [-0,06; -0,02]	26 [18; 46]	bd	W
24	31/589 (5%)	96/582 (16%)	0,28 [0,18; 0,43]	-0,11 [-0,15; -0,08]	9 [7; 13]	bd	W
Pacjenci z ciężkimi rzutami SM^a							

24	29/589 (5%)	52/582 (9%)	0,53 [0,33; 0,84]	-0,04 [-0,07; -0,01]	25 [15; 91]	0,002	W
Pacjenci z rzutami SM wymagającymi podania sterydów							
24	176/589 (30%)	317/582 (54%)	0,36 [0,28; 0,45]	-0,25 [-0,30; -0,19]	5 [4; 6]	bd	Ś

a) Klasyfikowane jako działania niepożądane.

Tabela 35. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do stopnia niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS po 2 latach terapii (dane dychotomiczne)

Kategoria	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Utrwalona progresja niesprawności							
przez 12 tyg.	135/589 (23%)	167/582 (29%)	0,74 [0,57; 0,96]	-0,06 [-0,11; -0,01]	18 [10; 130]	0,02	W
przez 24 tyg. ^a	88/589 (15%)	105/582 (18%)	0,80 [0,59; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	0,17	Ś
Poprawa stopnia niesprawności lub choroba stabilna							
x	324/589 (55%)	279/582 (48%)	1,33 [1,06; 1,67]	0,07 [0,01; 0,13]	15 [8; 74]	bd	W

a) Analiza wrażliwości.

Tabela 36. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do stopnia niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS po 2 latach terapii (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT + IFNB		IFNB + PLC		NAT +IFNB vs IFNB + PLC		p	G
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
Całkowita średnia zmiana wyniku EDSS								
24	494	0,15 (0,94)	461	0,30 (0,93)	-0,15 [-0,27; -0,03]	-50%	0,011	W

Tabela 37. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazach MRI (dane dychotomiczne)

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Brak zmian w obrazie MRI widocznych po wzmocnieniu Gd							
12	563/589 (96%)	436/582 (75%)	7,25 [4,69; 11,21]	0,21 [0,17; 0,25]	5 [5; 6]	<0,001	W
24	568/589 (96%)	435/582 (75%)	9,14 [5,69; 14,68]	0,22 [0,18; 0,26]	5 [4; 6]	0,001	W
Brak nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI							
12	422/589 (72%)	248/582 (43%)	3,40 [2,67; 4,34]	0,29 [0,24; 0,34]	4 [3; 5]	<0,001	W
24	395/589 (67%)	175/582 (30%)	4,74 [3,70; 6,06]	0,37 [0,32; 0,42]	3 [3; 4]	0,001	W
Brak nowych zmian T1-zależnych widocznych w obrazie MRI							
24	247/589 (42%)	175/582 (30%)	1,68 [1,32; 2,14]	0,12 [0,06; 0,17]	9 [6; 16]	bd	W

Tabela 38 Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian widocznych w obrazie MRI (dane ciągłe)

OI [mies.]	NAT + IFNB		IFNB + PLC		NAT +IFNB vs IFNB + PLC		p	G
	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	MD [95% CI]	MD %		
Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd								
12	589	0,1 (0,4)	582	0,8 (2,5)	-0,70 [-0,91; -0,49]	-88%	<0,001	W
24	589	0,1 (0,6)	582	0,9 (3,2)	-0,80 [-1,06; -0,54]	-89%	<0,001	W
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI								
12	589	0,5 (1,2)	582	2,4 (4,1)	-1,90 [-2,25; -1,55]	-76%	<0,001	W
24	589	0,9 (2,1)	582	5,4 (8,7)	-4,50 [-5,23; -3,77]	-83%	<0,001	W
Liczba wszystkich nowych zmian T1-zależnych widocznych w obrazie MRI								
12	589	bd	582	bd	ND	-45%	<0,001	W
24	589	bd	582	bd	ND	-38%	<0,001	W

Tabela 39. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian objętości ognisk demielinizacyjnych obserwowanych w obrazie MRI (dane ciągłe)

OI [mies.]	Zmiana objętości ognisk wyrażona w mm ³						Zmiana objętości ognisk wyrażona w % ^a					
	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	MD [95% CI]	p	Nb	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	MD [95% CI]	p
Zmiana objętości ognisk widocznych w obrazie MRI T2-zależnych												
12	589	-360,1 (bd)	582	98,7 (bd)	-458,80 [-732,08; -185,52]	<0,001	589	-14,1	582	18,9	-33,00 [-52,66; -13,34]	<0,001
24	589	-277,5 (bd)	582	536,6 (bd)	-814,10 [-1299,01; -329,19]	<0,001	589	-11,8	582	27,8	-39,60 [-63,19; -16,01]	<0,001
Zmiana objętości widocznych w obrazie MRI T1-zależnych												
24	589	45,4 (bd)	582	198,7 (bd)	-153,30 [-244,61; -61,99]	<0,001	589	3,2 ^a	582	11,0 ^a	ND	<0,001

a) Mediana

Tabela 40. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do klinicznie istotnej zmiany jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	Komponent	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	NNT; RD [95% CI] ^b	p ^b	G
Klinicznie istotna poprawa ^c	PCS	137/589 (23%)	101/582 (17%)	1,44 [1,08; 1,92]	17 [10; 77]	IS ^a	W
	MCS	101/589 (17%)	122/582 (21%)	0,78 [0,58; 1,05]	NS; -0,04 [-0,08; 0,01]	NS	Ś
Klinicznie istotne pogorszenie ^c	PCS	97/589 (17%)	126/582 (22%)	0,71 [0,53; 0,96]	20 [11; 145]	IS ^a	W
	MCS	101/589 (17%)	122/582 (21%)	0,78 [0,58; 1,05]	NS; -0,04 [-0,08; 0,01]	NS	Ś

Wynik raportowany po 2 latach.

a) Na korzyść natalizumabu.

b) Wynik analizy z dostosowaniem do wartości wyjściowych.

c) Klinicznie istotna zmiana, zdefiniowana jako zmiana wyniku o 5 (0,5) pkt..

d) Wynik RD podawano, gdy NNT było NS.

Tabela 41. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do zmian jakości życia wg kwestionariusza SF-36 (dane ciągłe)

Komponent/ Domena	Baseline	6 mies.			12 mies.			24 mies.		
	Mb vs Mk	Mb vs Mk ^a	p	MD [95%CI]	Mb vs Mk ^a	p	MD [95%CI]	Mb vs Mk ^a	p	MD [95%CI]
PCS	42,9 vs 42,3	0,28 vs -0,23	NS	ND	0,69 vs -0,29	<0,05	0,98 [0,00; 1,96]	1,03 vs -0,93	<0,001	1,96 [0,79; 3,13]
Funkcjonowanie fizyczne	68,3 vs 67,4	0,76 vs -0,77	NS	ND	1,89 vs -1,32	<0,001	3,21 [1,30; 5,12]	2,33 vs -3,08	<0,001	5,41 [2,19; 8,63]
Fizyczne ograniczenie codziennych czynności	58,4 vs 55,3	0,01 vs -0,15	NS	ND	-0,05 vs -0,08	NS	ND	2,08 vs -2,97	<0,01	5,05 [1,21; 8,89]
Odczuwanie bólu	69,0 vs 69,8	-0,24 vs -2,04	NS	ND	0,21 vs 0,02	NS	ND	0,60 vs -1,30	NS	ND
Ogólne poczucie zdrowia	56,1 vs 55,8	0,39 vs -0,34	NS	ND	2,18 vs -0,90	<0,001	3,08 [1,25; 4,91]	3,13 vs -1,43	<0,001	4,56 [1,84; 7,28]
Witalność	46,6 vs 46,2	1,83 vs -0,84	<0,001	2,67 [1,08; 4,26]	2,28 vs 0,43	<0,05	1,85 [0,00; 3,70]	1,75 vs -1,11	<0,001	2,86 [1,16; 4,56]
MCS	47,3 vs 48,1	0,03 vs -1,04	NS	ND	0,42 vs -0,25	NS	ND	0,18 vs -0,96	NS	ND
Funkcjonowanie społeczne	73,4 vs 75,0	0,18 vs -2,60	NS	ND	1,67 vs -0,99	<0,05	2,66 [0,00; 5,32]	1,05 vs -4,02	<0,001	5,07 [2,05; 8,09]
Psychiczne ograniczenie codziennych czynności	71,1 vs 72,4	0,36 vs -2,85	NS	ND	0,16 vs -2,04	NS	ND	0,33 vs -3,82	NS	ND
Funkcjonowanie psychiczne	69,8 vs 70,9	-0,92 vs -1,77	NS	ND	0,40 vs -0,18	NS	ND	0,44 vs -1,43	NS	ND

Wyniki analizowane w populacji ITT; NAT (N = 589) vs PLC (N = 582).

a) Wartości ujemne wskazują na pogorszenie.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności NAT w populacji pacjentów JCV (+)

[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]	[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]	[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]

Porównanie pośrednie metodą MTC

Tabela 48. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do rzutów choroby (OR [95%CI])

Punkt końcowy		NAT vs IFNB	NAT vs FNG	NAT vs GA
Roczny wskaźnik rzutów		bd	MD = -0,32 [-0,46; -0,17] ^a	bd
Odsetek pacjentów	Bez rzutów (12 mies.)	1,41 [0,95; 2,09]	0,88 [0,59; 1,30]	1,59 [0,96; 2,64]
	Bez rzutów (24 mies.)	1,56 [1,05; 2,30]	1,20 [0,84; 1,71]	1,55 [1,03; 2,34]
	z 1 rzutem	0,91 [0,44; 1,90]	bd	0,33 [0,06; 1,66]
	z 2 rzutami	0,14 [0,05; 0,39]	bd	0,15 [0,02; 1,30]
	z ≥3 rzutami	0,33 [0,16; 0,67]	bd	0,39 [0,17; 0,90]

Wyniki analizowane po 24 mies. terapii, chyba że zaznaczono inaczej.; a) MD [95%CI].

Tabela 49. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do progresji niesprawności w przebiegu SM wg EDSS

Punkt końcowy	Wyniki porównania pośredniego: OR / MD [95% CI]		
	NAT vs IFNB	NAT vs FNG	NAT vs GA
Utrwalona progresja niesprawności	OR = 0,76 [0,48; 1,19]	OR = 0,75 [0,47; 1,20]	OR = 0,83 [0,52; 1,33]
Średnia zmiana wyniku EDSS	MD = -0,07 [-0,28; 0,14]	MD = -0,28 [-0,46; -0,11]	MD = -0,15 [-0,38; 0,08]

Wyniki analizowane po 24 mies. terapii.

Porównanie pośrednie natalizumabu z komparatorami w populacji docelowej

Populacja RES

Tabela 50. Wyniki porównania pośredniego natalizumabu względem komparatorów w populacji RES

Punkt końcowy	NAT vs IFNB	NAT vs FNG	NAT vs GA
Populacja RES			
Roczny wskaźnik rzutów SM ^a	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] ^b	OR = 4,05 [1,91; 8,57]
Utrwalona progresja niesprawności	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 przeprowadzono metodą Büchera.

b) Wynik z populacji ogólnej, brak danych dla populacji RES.

Populacja SOT

Tabela 51. Porównanie efektywności klinicznej NAT oraz FNG stosowanych w I linii leczenia względem II linii leczenia w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów SM

Interwencja	Badanie (N)	I linia (populacja ogólna)			II linia (populacja SOT)		
		PRZED	PO	MD%	PRZED	PO	MD%
NAT	TOP (2650)	1,99 ^a	0,18	-91%	1,99 ^a	0,22 / 0,31 ^b	-89% / -84% ^b
	Lanzillo 2012 (50)	x	x	x	1,66	0,42	-75%
	Putzki 2009 (31)	x	x	x	2,1	0,2 ^c	-90%
FNG	FREEDOMS (425)	1,5 ^a	0,14	-91%	1,5 ^a	0,25	-83%
	TRANSORMS (431)	1,5 ^a	0,15	-90%	1,5 ^a	0,26	-90%

a) ARR w populacji łącznej.

b) Pacjenci po niepowodzeniu 1 LMPCh / ≥2 LMPCh.

c) 2 pacjentów zakończyło terapię NAT po 9 mies. i nie zostali uwzględnieni w analizie.

Tabela 52. Porównanie efektywności NAT względem innych schematów terapeutycznych (SWI) w II linii leczenia SM

Punkt końcowy	OI [mies.]	NAT = 106; n (%)	SWI = 161; n (%)	RR [95% CI]	p
Brak rzutów SM	12	88 (83%)	116 (72%)	0,66 [0,43; 1,01]	0,055
	24	82 (77%)	82 (51%)	0,46 [0,31; 0,68]	0,0001
Brak utrwalonej progresji EDSS	12	99 (93%)	141 (88%)	0,62 [0,32; 1,21]	0,18
	24	88 (83%)	107 (67%)	0,55 [0,36; 0,85]	0,0045
Brak zmian w obrazie MRI	12	69 (65%)	100 (62%)	0,92 [0,67; 1,26]	0,71
	24	63 (59%)	58 (36%)	0,56 [0,41; 0,76]	0,0003
Całkowity brak oznak aktywności choroby	12	66 (62%)	87 (54%)	0,81 [0,59; 1,11]	0,23
	24	54 (51%)	34 (21%)	0,46 [0,35; 0,61]	0,0001

Tabela 53. Porównanie efektywności NAT w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym względem terapii LMPCh u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii LMPCh

Punkt końcowy	Liczba pacjentów	LMPCh (I linia leczenia)			NAT (II linia leczenia)		
		PRZED	PO	p	PRZED	PO	p
Roczny wskaźnik rzutów ^{ab}	50	1,26	1,06	0,1416	1,66	0,42	<0,0001
Brak rzutów SM	50	18%	38%	0,058	16%	70%	<0,001
Pacjenci z 1 rzutem SM	50	48%	34%	0,058	32%	20%	<0,001
Pacjenci z ≥2 rzutami SM	50	34%	28%	0,058	52%	10%	<0,001
Wynik EDSS ^c	50	2,82	3,07	0,000	4,07	4,07	NS
Brak zmian widocznych w obrazie MRI	20	65%	70%	bd	45%	85%	0,046
Liczba powiększonych zmian w obrazie MRI ^a	20	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.

Tabela 54. Porównanie efektywności NAT względem terapii LMPCh u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii LMPCh (Rio 2012)

Punkt końcowy	Schemat leczenia	N	Przed	I linia OB = 3,4 (2,7) roku ^a	II linia OB = 4,2 (2,7) roku ^a
Roczny wskaźnik rzutów ^a	IFNB → IFNB	65	1,1 (0,6)	0,9 (0,8)	0,27 (0,4) ^b
	IFNB → GA	14	1,2 (0,7)	1,1 (0,7)	0,25 (0,4) ^b
	GA → IFNB	11	1,1 (0,4)	0,82 (0,6)	0,16 (0,3) ^b
	LMPCh → MTX	38	1,6 (0,7)	1,3 (0,8)	0,34 (0,4) ^b
	LMPCh → NAT	52	1,3 (0,5)	0,94 (0,4) ^c	0,04 (0,1) ^b
Pacjenci wolni od rzutów [%]	IFNB → IFNB	65	bd	13	61 ^b
	IFNB → GA	14	bd	7	64 ^b
	GA → IFNB	11	bd	18	73 ^b
	LMPCh → MTX	38	bd	0	42 ^b
	LMPCh → NAT	52	bd	0	81 ^b

a) Średnia (SD).

b) p < 0,05 względem I linii.

c) p < 0,05 względem okresu przed leczeniem.

Tabela 55. Porównanie efektywności NAT względem FNG w II linii leczenia SM

Badanie (N)	Punkt końcowy	OI [mies.]	NAT		FNG		NAT vs FNG (p)
			Przed	Po	Przed	Po	
Braune 2013 (427)	Liczba rzutów ^a	12	0,56	0,06	0,25	0,1	NS
	Pacjenci wolni od rzutów i progresji niesprawności ^b [%]	12	x	62,03	x	71,05	NS
	Wynik EDSS ^a	12	3,28	3,15	2,31	2,17	NS
Gajofatto 2014 (87)	Roczny wskaźnik rzutów	12	2	0,1	1	0,3	0,09
		25 ^a	2	0,1	1	0,3	0,09
	Pacjenci wolni od rzutów SM [%]	12	bd	86	bd	71	0,13
	Wynik EDSS ^d	12	3	2,5	2,5	2	0,03
		18	3	2	2,5	2	0,16

a) Średnia.

b) Na podstawie estymacji Kaplana-Meyera.

c) Mediana.

d) Na podstawie estymacji Kaplana-Meiera zaobserwowano trend wskazujący na krótszy czas do wystąpienia pierwszego ataku u pacjentów leczonych FNG w porównaniu do pacjentów leczonych NAT (p=0,08)

Tabela 56. Porównanie efektywności FNG względem innych schematów terapeutycznych (SWI) w II linii leczenia SM

Punkt końcowy	FNG = 148	SWI = 379	HR [95%CI]	p
Brak rzutów SM	58 ^a	139 ^a	0,74 [0,56; 0,98]	0,04
Progresja niepełnosprawności	75 ^a	183 ^a	0,53 [0,31; 0,91]	0,02
Regresja niepełnosprawności	67	185	2,0 [1,2; 3,3]	0,005
Roczna częstość rzutów	0,31 (0,59) ^b	0,42 (0,68) ^b	0,10 [0,02; 0,19]^c	0,009

a) Liczba pacjentów z grupy ryzyka.

b) Średnia (SD).

c) Różnica między grupami.

Wyniki analizy klinicznej w populacji pacjentów leczonych >5 lat

Wyniki dla NAT

Tabela 57. Wyniki długoterminowej skuteczności natalizumabu w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby (dane ciągłe) na podstawie badania TOP

Badanie	OB [mies.]	NAT		G
		N	Średnia (SD)	
Roczny wskaźnik rzutów ogółem				
TOP	Baseline	4821	1,99 (1,4) ^a	N
	0–12	4821	0,30 (0,5) ^a	N
	12–24	3433	0,25 (bd)	N
	24–36	2224	0,24 (bd)	N
	36–48	1000	0,21 (bd)	N
	48–60	355	0,24 (0,7) ^a	N
	0–60	4821	0,31 (bd) ^b	N

a) Obliczenia własne Wnioskodawcy na podstawie danych z wykresu.

b) Istotna statystycznie redukcja względem *baseline*.

Tabela 58. Wyniki długoterminowej skuteczności natalizumabu w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów SM – analiza w podgrupach na podstawie badania TOP (dane ciągłe)

Kategoria	OB [mies.]	Podgrupa	NAT (N)	Średnia (SD)	Porównanie podgrup	G
Roczny wskaźnik rzutów ogółem						
Wyjściowy wynik EDSS	60	<3,0	1773	0,27 (bd)	<0,0001	N
		≥3,0	3024	0,33 (bd)		N
Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku ^a	60	≤1	1713	0,23 (bd)	<0,0001	N
		>1	3108	0,38 (bd)		N

a) W ciągu roku przed skriningiem.

Tabela 59. Wyniki porównania rocznego wskaźnika rzutów SM u pacjentów kontynuujących terapię natalizumabem w porównaniu do grupy przerywającej terapię (dane ciągłe)

Badanie	OB [mies.]	Kontynuacja terapii NAT		Przerwanie terapii NAT ^{a, b}		G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Roczny wskaźnik rzutów ogółem						
Prosperni 2015	12	196	0,09 (bd) ^c	122	0,15 (bd) ^c	N
	24	196	0,11 (bd) ^c	122	0,14 (bd) ^c	N
	36	196	0,19 (bd) ^c	122	0,52 (bd) ^c	N
	48	196	0,07 (bd) ^c	122	0,43 (bd) ^c	N
	60	196	0,07 (bd) ^c	122	0,29 (bd) ^c	N
	72	196	0,03 (bd) ^c	122	0,18 (bd) ^c	N
STRATA MS	12	632	0,21 (bd)	245	0,46 (bd)	N
	24	632	0,14 (bd)	168	0,28 (bd)	N
	36	632	0,15 (bd)	130	0,21 (bd)	N
	48	632	0,10 (bd)	101	0,18 (bd)	N
	60	632	0,11 (bd)	56	0,21 (bd)	N

a) W badaniu Prosperini 2015 mediana czasu trwania terapii NAT u pacjentów którzy przegrali terapię wynosiła 3,5 roku (2–5)., b) W badaniu STRATA MS przerwanie terapii odnosiło się do pacjentów, którzy przegrali leczenie przed 60 mies., c) Dane z wykresu.

Tabela 60. Wyniki długoterminowej skuteczności NAT w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby raportowanego w badaniu STRATA MS (dane ciągłe)

Badanie	OB [mies.] ^a	Original NAT ^b		Original PLC ^c		p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Roczna częstość rzutów ogółem							
STRATA MS	12	709	0,22 (bd)	385	0,35 (bd)	<0,01	N
	24	579	0,15 (bd)	276	0,21 (bd)	NS	N
	36	517	0,15 (bd)	245	0,18 (bd)	NS	N
	48	502	0,09 (bd)	231	0,16 (bd)	NS	N
	60	475	0,11 (bd)	213	0,14 (bd)	NS	N
	0–72 ^b	709	0,13 (bd)	385	0,19 (bd)	<0,001	N

a) Okres obserwacji w badaniu STRATA MS.

b) Mediana liczby infuzji NAT z uwzględnieniem okresu leczenia w ramach wcześniejszych badań (RCT i ich przedłużenia) wynosiła 102.

c) Mediana liczby infuzji NAT z uwzględnieniem okresu leczenia w ramach wcześniejszych badań (RCT i ich przedłużenia) wynosiła 57

Tabela 61. Wyniki długoterminowej skuteczności NAT w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby MS w podgrupach w zależności od aktywności choroby w badaniu STRATA (dane ciągłe)

Badanie	OB [pacjento-lata]	NEDA (+)		NEDA (-)		p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Roczny wskaźnik rzutów ogółem							
STRATA MS	2350,3	167	0,084 (bd)	249	0,131 (bd)	0,0263	N

NEDA – brak aktywności choroby (*no evidence of disease activity*)

Wyniki analizowano w podgrupach pacjentów w zależności od statusu braku aktywności choroby (NEDA +/-), którzy uprzednio stosowali NAT w badaniu AFFIRM.

Tabela 62. Wyniki długoterminowej skuteczności NAT w odniesieniu do prawdopodobieństwa braku rzutu choroby na podstawie badania TOP

Badanie	OB [mies.]	Skumulowane prawdopodobieństwo (%)		G
		NAT (N = 4821)		
Pacjenci wolni od rzutów SM				
TOP	12	78,9%		N
	24	67,1%		N
	36	56,3%		N
	48	50,0%		N
	60	44,4%		N

Tabela 63. Wyniki analizy klinicznej dla NAT w odniesieniu niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS (dane dychotomiczne)

Badanie	Definicja	Czas trwania progresji	OB [mies.]	NAT n/N (%) ^a	G
Utrwalona progresja niesprawności					
TOP	Wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1 punkt, utrzymujący się przez 24 tyg.	24 tyg.	48	672/4797 (14%)	N
			60	672/4797 (14%)	N
	Wzrost wyniku EDSS o $\geq 0,5$ przy wyjściowej wartości ≥ 6 EDSS lub wzrost o ≥ 1 przy wartościach 1–6, lub $\geq 1,5$ pkt przy wartości wyjściowej 0,0 utrzymujący się przez 24 tyg.	24 tyg	60	768/4797(16%)	N
Utrwalona poprawa stopnia niesprawności					
TOP	Zmniejszenie wyniku EDSS o co najmniej 1 pkt, utrzymujące się przez 24 tyg. ^b	24 tyg	48	1151/4797 (24%)	N
			60	1295/4797 (27%)	N
	Zmniejszenie wyniku EDSS o co najmniej 1 pkt, utrzymujące się przez 24 tyg. ^c	24 tyg	60	1120/4137 (29%)	N

a) Skumulowane prawdopodobieństwo wg Kaplan-Meiera.

b) W odniesieniu do ca kowitej populacji w badaniu.

c) W odniesieniu do pacjentów z wyjściowym EDSS ≥ 2 pkt.

Tabela 64. Wyniki długoterminowej skuteczności NAT w odniesieniu do niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS raportowane w badaniu STRATA MS

Badanie	Czas trwania progresji	OB [mies.]	Prawdopodobieństwo (%)		HR [95% CI]	p	G
			Original NAT	Original PLC			
Utrwalona progresja niesprawności							
STRATA MS	24 tyg.	72	28	26	0,95 [0,70; 1,30] ^a	0,741	N

a) W badaniu raportowano HR = 1,05 [0,77; 1,43] dla porównania PLC vs NAT.

Tabela 65. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS u pacjentów kontynuujących terapię natalizumabem w porównaniu do grupy przerywającej terapię (dane dychotomiczne)

Badanie	Czas trwania zmian [mies.]	OI [mies.]	Kontynuacja terapii NAT n/N (%)	Przerwanie terapii NAT n/N (%) ^a	HR [95% CI]	p	G
Pogorszenie niesprawności^d							
Prosperini 2015	≥ 24	72	17/196 (9%)	41/122 (34%)	0,42 [0,23; 0,79] ^b	0,007	N
Poprawa stopnia niesprawności^d							
Prosperini 2015	≥ 24	72	36/196 (18%)	6/122 (5%)	3,13 [1,32; 7,69] ^c	0,009	N

a) W badaniu Prosperini 2015 mediana czasu trwania terapii NAT u pacjentów którzy przegrali terapię wynosiła 3,5 roku (2–5).

b) W publikacji do badania dla porównania przerwanie terapii NAT vs kontynuacja terapii NAT: HR = 2,36 [1,26; 4,43].

c) W publikacji do badania dla porównania przerwanie terapii NAT vs kontynuacja terapii NAT: HR = 0,32 [0,13; 0,76].

d) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

Tabela 66. Wyniki długoterminowej skuteczności NAT w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS raportowanego w badaniu STRATA MS (dane ciągłe)

Badanie	OB [mies.]	Original NAT		Original PLC		p	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Średni wynik w skali EDSS							
STRATA MS	Baseline	709	2,90 (bd)	385	3,13 (bd)	<0,05	N
	12	569	2,69 (bd)	274	3,07 (bd)	<0,01	N
	24	479	2,72 (bd)	230	3,22 (bd)	<0,001	N
	36	462	2,84 (bd)	205	3,24 (bd)	<0,01	N
	48	427	2,85 (bd)	194	3,21 (bd)	<0,05	N
	60	393	2,79 (bd)	174	3,15 (bd)	<0,05	N
	72	345	2,92 (bd)	150	3,17 (bd)	NS	N

Tabela 67. Wyniki skuteczności w odniesieniu do przebiegu choroby wg EDSS u pacjentów kontynuujących terapię natalizumabem w porównaniu do grupy przerywającej terapię (dane ciągłe)

Badanie	OB [mies.]	Kontynuacja terapii NAT		Przerwanie terapii NAT ^a		p	G
		N	Średnia (SD) ^b	N	Średnia (SD) ^b		
Średni wynik w skali EDSS							
Prosperini 2015	Baseline	196	2,62 (bd)	122	2,85 (bd)	bd	N
	12	196	2,28 (bd)	122	2,72 (bd)	bd	N
	24	196	2,30 (bd)	122	2,77 (bd)	bd	N
	36	196	2,43 (bd)	122	2,99 (bd)	bd	N
	48	196	2,38 (bd)	122	3,25 (bd)	bd	N
	60	196	2,40 (bd)	122	3,35 (bd)	bd	N
	72	196	2,42 (bd)	122	3,42 (bd)	bd	N
STRATA MS	Baseline	632	2,87 (bd)	245	3,36 (bd)	bd	N
	12	616	2,72 (bd)	167	3,16 (bd)	bd	N
	24	594	2,75 (bd)	115	3,60 (bd)	bd	N
	36	588	2,87 (bd)	79	3,64 (bd)	bd	N
	48	571	2,91 (bd)	50	3,55 (bd)	bd	N
	60	561	2,91 (bd)	ND	ND	bd	N
Całkowita średnia zmiana wyniku w skali EDSS							
Prosperini 2015	0–72	196	-0,2 (1,0)	122	0,7 (1,3)	<0,001	N
STRATA MS	0–STOP	632	0,05 (bd)	245	0,07 (bd)	bd	N

STOP – ostatni dostępny punkt czasowy w trakcie leczenia w badaniu STRATA.

a) W badaniu Prosperini 2015 mediana czasu trwania terapii NAT u pacjentów którzy przegrali terapię wynosiła 3,5 roku (2–5), z w badaniu STRATA przerwanie terapii odnosiło się do pacjentów, którzy przegrali leczenie przed 60 mies.

b) Dane z wykresu.

Tabela 68. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS w zależności od aktywności choroby w badaniu STRATA MS (dane dychotomiczne)

Badanie	Czas trwania zmian [tyg.]	OB [mies.]	Skumulowane prawdopodobieństwo (%)		p	G
			NEDA (+)	NEDA (-)		
Utrwalona progresja niesprawności						
STRATA MS	24	96	23%	38%	0,026	N
Utrwalona poprawa stopnia niesprawności						
STRATA MS	24	96	39%	27%	0,029	N

NEDA – brak aktywności choroby (*no evidence of disease activity*)

Wyniki analizowano w podgrupach pacjentów w zależności od statusu braku aktywności choroby (NEDA +/-), którzy uprzednio stosowali NAT w badaniu AFFIRM.

Tabela 69. Wyniki długoterminowej oceny klinicznej NAT w odniesieniu do zmian w obrazie MRI w badaniu STRATA MS (dane dychotomiczne)

Badanie	OB [mies]	n/N (%)	G
Pacjenci bez zmian widocznych po wzmocnieniu Gd			
STRATA MS ^a	61–87	266/267 (99,6%)	N
	73–99	268/268 (100%)	N
Pacjenci bez nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI			
STRATA MS ^a	73–99	262/268 (98 %)	N
Pacjenci bez nowych zmian T1-zależnych widocznych w obrazie MRI			
STRATA MS ^a	73–99	266/268 (99%)	N

a) W odniesieniu do pacjentów, którzy w badaniu głównym stosowali PLC (N=80) i NAT (N=188).

Wyniki dla FNG

Tabela 70. Wyniki długoterminowej skuteczności FNG w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby raportowanego w badaniu LONGTERMS (dane ciągłe)

Podgrupa	OB [mies.]	FNG		G
		N	Średnia (SD)	
Roczny wskaźnik rzutów ogółem				
FREEDOMS cohort	12	757	0,17 (bd)	N
TRANSFORMS cohort		698	0,20 (bd)	N
FREEDOMS cohort	24	757	0,15 (bd)	N
TRANSFORMS cohort		698	0,14 (bd)	N
FREEDOMS cohort	36	636	0,13 (bd)	N
TRANSFORMS cohort		698	0,13 (bd)	N
FREEDOMS cohort	48	521	0,16 (bd)	N
TRANSFORMS cohort		501	0,14 (bd)	N
FREEDOMS cohort	60	267	0,15 (bd)	N
TRANSFORMS cohort		55	0,12 (bd)	N

Tabela 71. Wyniki długoterminowej skuteczności FNG w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutów choroby na podstawie badania LONGTERMS (dane dychotomiczne)

Badanie	OB [mies.]	FREEDOMS cohort	TRANSFORMS cohort	p	G
		n/N (%)	n/N (%)		
Pacjenci wolni od rzutów SM					
LONGTERMS	-60	533/762 (70%)	477/702 (68%)	bd	N

Tabela 72. Wyniki długoterminowej skuteczności FNG w odniesieniu do zmiany w skali EDSS na podstawie badania LONGTERMS (dane ciągłe)

Badanie	OB [mies.]	FREEDOMS cohort		TRANSFORMS cohort		p	G
		N	Średnia (SD) ^a	N	Średnia (SD) ^a		
Średni wynik w skali EDSS							
LONGTERMS	<i>Baseline</i>	757	2,39 (1,40)	698	2,12 (1,30)	bd	N
	12	751	2,35 (bd)	686	2,04 (bd)	bd	N
	24	742	2,34 (bd)	674	2,07 (bd)	bd	N
	36	667	2,36 (bd)	643	2,12 (bd)	bd	N
	48	496	2,37 (bd)	507	2,18 (bd)	bd	N
	60	362	2,45 (bd)	160	2,12 (bd)	bd	N

a) Dane z wykresu.

Tabela 73. Wyniki długoterminowej skuteczności FNG w odniesieniu do odsetka pacjentów bez utrwalonej progresji niesprawności wg EDSS na podstawie badania LONGTERMS (dane dychotomiczne)

Populacja	Czas trwania progresji	Kontynuacja terapii FNG ^a		Opóźnienie terapii FNG ^b		HR [95% CI]	p	G
		OB [mies.]	n/N (%) ^c	OB [mies.]	n/N (%) ^c			
Odsetek pacjentów bez utrwalonej progresji niesprawności^d								
FREEDOMS cohort	24 tyg.	78	406/521 (78%)	50	194/236 (82%)	1,03 [0,73; 1,45]	bd	N
TRANSFORMS cohort	24 tyg.	70	366/475 (77%)	54	169/223 (76%)	1,30 [0,96; 1,75]	bd	N

a) Odnosi się do pacjentów, którzy rozpoczęli terapię FNG w badaniu macierzystym dla FNG.

b) Odnosi się do pacjentów, którym zainicjowano FNG w fazie przedłużonej badania FREEDOMS (dwuletnie opóźnienie w rozpoczęciu terapii) lub TRANSFORMS (roczne opóźnienie w rozpoczęciu terapii).

c) Dane z wykresu.

d) Estymacja z krzywej Kaplana-Meiera.

Podsumowanie wyników

Wyniki analizy skuteczności w populacji pacjentów JCV (+)

Porównanie bezpośrednie

Wyniki analizy skuteczności dla 2-letniego horyzontu czasowego wskazują na istotną statystycznie przewagę NAT nad PLC obserwowaną w **populacji ogólnej**, a także w subpopulacjach **RES** oraz **SOT** (terapia skojarzona z IFNB) odnośnie:

- zmniejszenia częstości wystąpienia rzutów SM ogółem,
- zmniejszenia częstości rzutów wymagających sterydów,
- zwiększenia odsetka pacjentów wolnych od rzutów SM,
- redukcji szansy wystąpienia utrwalonej progresji niesprawności (w populacji ogólnej i populacji RES),
- zwiększenia szansy utrwalonej poprawy stopnia niesprawności (w populacji ogólnej i populacji RES).

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. Kliniczna i radiologiczna poprawa przebiegu SM manifestowała się znamienne statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów osiągających całkowity zanik objawów choroby aktywnej w grupie NAT w porównaniu z grupą PLC.

W populacji pacjentów **JCV (+)** wyniki analizy skuteczności dla 2-letniego horyzontu czasowego wskazują na istotną statystycznie przewagę NAT nad PLC odnośnie:

- zmniejszenia rocznej częstości rzutów ogółem,
- zmniejszenia odsetka pacjentów z rzutem SM,
- redukcji szansy wystąpienia utrwalonej progresji niesprawności dla progresji utrwalonej przez 12 tyg. oraz dla progresji utrwalonej przez 24 tyg.

Stosowanie NAT zamiast PLC w populacji pacjentów JCV (+) wiąże się również z istotną statystycznie redukcją wystąpienia nowych i/lub powiększających się zmian demielinizacyjnych widocznych w obrazach MRI.

Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim metodą MTC dla populacji ogólnej wykazano, że całkowita roczna częstość rzutów SM była znamienne statystycznie niższa u pacjentów stosujących NAT niż u chorych otrzymujących FNG w populacji ogólnej i w populacji RES.

W porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w odniesieniu do odsetka pacjentów z utrwaloną progresją niesprawności, przy czym nasilenie stopnia niesprawności wyrażone całkowitą średnią zmianą wyniku w skali EDSS było istotnie statystycznie niższe u pacjentów stosujących NAT niż u pacjentów leczonych FNG, i nie różniło się znamienne statystycznie od terapii IFNB i GA.

Dostępne dane z analiz retrospektywnych (*post hoc*) oraz z badań obserwacyjnych wskazują, że wzajemne zależności pomiędzy skutecznością NAT i komparatorów obserwowane w porównaniu pośrednim dla populacji ogólnej, będą również występować w subpopulacjach SOT i RES, a także w subpopulacji JCV (+).

Wyniki analizy skuteczności w populacji pacjentów leczonych >5 lat

Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż terapia NAT trwająca ≥ 5 lat:

- pozwala uzyskać istotną statystycznie redukcję częstości rzutów względem wartości początkowych (1,99 vs 0,31, $p < 0,0001$),
 - największą redukcję obserwuje się w 1 i 2 roku terapii,
 - częstość rzutów utrzymuje się na stałym poziomie w kolejnych latach terapii,
 - roczny wskaźnik rzutów w grupie kontynuującej terapię NAT przez okres ≥ 60 mies. w porównaniu do grupy przerywającej leczenie wcześniej wynosił odpowiednio 0,03 vs 0,18 po 72 mies. w badaniu Prosperini 2005 i 0,11 vs 0,21 w badaniu STRATA MS, ocena istotności statystycznej różnic była nie możliwa ze względu na brak danych dotyczących odchylenia standardowego wyników
 - roczny wskaźnik rzutów był istotnie statystycznie wyższy w grupie rozpoczynającej terapię NAT później (grupa PLC i/lub LMPCh w badaniach RCT) w porównaniu do grupy stale przyjmującej NAT (0,19 vs 0,13, $p < 0,001$);

- pozwala na stabilizację stopnia niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS:
 - średni wynik EDSS w kolejnych latach utrzymywał się na stałym poziomie,
 - poprawę stopnia niesprawności raportowano częściej u pacjentów kontynuujących terapię w porównaniu do chorych, którzy przegrali terapię (HR = 3,13 [1,32; 7,69]),
 - pogorszenie niesprawności raportowano rzadziej u pacjentów kontynuujących terapię w porównaniu do chorych, którzy przegrali terapię (HR = 0,42 [0,23; 0,79]).

Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż terapia FNG trwająca ≥ 5 lat:

- pozwala utrzymać średnią roczną częstość rzutów SM na podobnym poziomie,
- zapobiega wystąpieniu rzutów SM u niemal 70% pacjentów,
- pozwala na stabilizację stopnia niesprawności wg EDSS:
 - średni wynik EDSS w kolejnych latach terapii utrzymywał się na podobnym poziomie,
 - ok. 80% pacjentów pozostało wolnych od utrwalonej progresji niesprawności.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI PACJENTÓW JCV (+) - Porównanie bezpośrednie NAT vs PLC

Wyniki dla populacji ogólnej

Tabela 74. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do utrąty z badania

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNH [95% CI]	p	G
Utrata z badania ogółem							
24	52/627 (8%)	34/315 (11%)	0,75 [0,47; 1,18]	-0,03 [-0,07; 0,02]	NS	bd	Ś
Utrata z badania z powodu AEs							
24	15/627 (2%)	6/315 (2%)	1,26 [0,48; 3,29]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	bd	Ś

Tabela 75. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT vs PLC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

OI [mies.]	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNH [95% CI]	p	G
AEs ogółem							
24	596/627 (95%)	300/312 (96%)	0,77 [0,39; 1,52]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	NS	Ś
Ciężkie AEs							
24	119/627 (19%)	75/312 (24%)	0,74 [0,53; 1,03]	-0,05 [-0,11; 0,01]	NS	0,06	Ś
Poważne AEs							
24	144/627 (23%)	84/312 (27%)	0,81 [0,59; 1,11]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NS	bd	Ś
AEs prowadzące do przerwania leczenia							
24	38/627 (6%)	13/312 (4%)	1,48 [0,78; 2,83]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	bd	Ś

Wyniki dla populacji SOT

Tabela 76. Wyniki analizy klinicznej z badania SENTINEL w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNH [95% CI]	p	G
AEs ogółem							
24	584/589 (>99%)	578/582 (>99%)	0,81 [0,22; 3,03]	-0,002 [-0,01; 0,01]	NS	NS	Ś
Ciężkie AEs							
24	106/589 (18%)	122/582 (21%)	0,83 [0,62; 1,11]	-0,03 [-0,07; 0,02]	NS	0,23	Ś
Poważne AEs							
24	206/589 (35%)	215/582 (37%)	0,92 [0,72; 1,17]	-0,02 [-0,07; 0,04]	NS	bd	Ś
AEs prowadzące do zaprzestania terapii							
24	47/589 (8%)	41/582 (7%)	1,14 [0,74;1,77]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	bd	Ś

Tabela 77. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NAT + IFNB vs IFNB + PLC w odniesieniu do utraty z badania

OI [mies.]	NAT + IFNB n/N (%)	IFNB + PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95%CI]	NNH [95% CI]	p	G
Utrata z badania ogółem							
24	73/589 (12%)	95/582 (16%)	0,73 [0,52; 1,01]	-0,04 [-0,08; 0,001]	NS	bd	Ś
Utrata z badania z powodu AEs							
24	17/589 (3%)	14/582 (2%)	1,21 [0,59; 2,47]	0,005 [-0,01; 0,02]	NS	bd	Ś

Wyniki porównań pośrednich

Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii

Punkt końcowy	Wyniki porównania pośredniego: OR [95% CI]		
	NAT vs IFNB	NAT vs FNG	NAT vs GA
AEs	bd	0,54 [0,23; 1,24]	bd
SAEs	bd	0,80 [0,51; 1,24]	bd
AEs prowadzące do przerwania terapii	0,31 [0,05; 1,81]	1,03 [0,50; 2,14]	0,38 [0,06; 2,44]

Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do utraty pacjentów z badania

Punkt końcowy	Wyniki porównania pośredniego: OR [95% CI]		
	NAT vs IFNB	NAT vs FNG	NAT vs GA
Utrata z badania ogółem	0,80 [0,43; 1,48]	1,08 [0,64; 1,81]	0,62 [0,33; 1,18]
Utrata z badania z powodu AEs	0,25 [0,06; 1,11]	1,30 [0,43; 3,90]	0,21 [0,04; 1,19]

Wyniki analizowane po 24 mies. terapii.

Wyniki analizy klinicznej w populacji pacjentów leczonych przez >5 lat

Wyniki dla NAT

Tabela 80. Wyniki długoterminowej oceny klinicznej NAT w odniesieniu do utraty z badania (dane dychotomiczne)

Badanie	OB [mies.]	NAT n/N (%)	G
Utrata z badania ogółem			
TOP	26 [1–69] ^a	740/4821 (15%)	N
STRATA MS	72	335/1094 (31%)	N
Prosperini 2015	72	97/415 (23%)	N
Utrata z badania z powodu ciężkich AEs			
TOP	26 [1–69] ^a	51/4821 (1%)	N
Utrata z badania z powodu AEs			

STRATA MS	72	66/1094 (6%)	N
Prosperini 2015	72	17/415 (4%)	N
Utrata z badania z powodu obecności przeciwciał JCV			
TOP	26 [1–69] ^a	62/4821 (1%)	N

a) Mediana [zakres].

Tabela 81. Wyniki analizy klinicznej dla NAT w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	NAT n/N (%)	G
Ciężkie AEs	STRATA MS	72	205/1094 (19%)	N
	TOP	26 [1–69] ^a	388/4821 (8%)	N
Ciężkie AEs związane lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem NAT	TOP	26 [1–69] ^a	125/4821 (3%)	N
Zgon	TOP	26 [1–69] ^a	9/4821 (<1%)	N
	STRATA MS	60	3/1094 (<1%)	N

a) Mediana [zakres].

Tabela 82. Wyniki analizy klinicznej dla NAT w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych występujących u ≥5 pacjentów (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	NAT n/N (%)	G
Ciężkie AEs				
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	STRATA MS	72	7/1094 (<1)	N
Reakcja nadwrażliwość	TOP	26 [1–69] ^a	26/4821 (<1)	N
Nowotwór złośliwy ogółem	TOP	26 [1–69] ^a	24/4821 (<1)	N
• Czerniak złośliwy	STRATA MS	72	5/1094 (<1)	N
	TOP	26 [1–69] ^a	2/4821 (<1)	N
• Rak piersi	TOP	26 [1–69] ^a	7/4821 (<1)	N
• Rak podstawnokomórkowy	STRATA MS	72	5/1094 (<1)	N
	TOP	26 [1–69] ^a	1/4821 (<1)	N
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	STRATA MS	72	33/1094 (3)	N
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	STRATA MS	72	29/1094 (3)	N
• Upadek	STRATA MS	72	7/1094 (<1)	N
	TOP	26 [1–69] ^a	2/4821 (<1)	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	STRATA MS	72	15/1094 (1)	N
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	STRATA MS	72	5/1094 (<1)	N
Zaburzenia pracy nerek i układu moczowego	STRATA MS	72	9/1094 (<1)	N
Zaburzenia pracy serca	STRATA MS	72	8/1094 (<1)	N
Zaburzenia naczyniowe	STRATA MS	72	6/1094 (<1)	N
Zakrzepica / zatorowość	TOP	26 [1–69] ^a	12/4821 (<1)	N
Zaburzenia psychiatryczne	STRATA MS	72	17/1094 (2)	N
• Depresja	TOP	26 [1–69] ^a	5/4821 (<1)	N
Zaburzenia układu nerwowego	STRATA MS	72	16/1094 (1)	N
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	STRATA MS	72	10/1094 (<1)	N
Zaburzenia układu rozrodczego	STRATA MS	72	10/1094 (<1)	N
• Przerwanie ciąży	TOP	26 [1–69] ^a	13/4821 (<1)	N
Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego	STRATA MS	72	23/1094 (2)	N
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	STRATA MS	72	9/1094 (<1)	N
• Kamica żółciowa	STRATA MS	72	5/1094 (<1)	N
• Podwyższone wyniki prób wątrobowych	TOP	26 [1–69] ^a	7/4821 (<1)	N
Infekcje	TOP	26 [1–69] ^a	93/4821 (2)	N

Infekcje i zarażenia pasożytnicze	STRATA MS	72	58/1094 (5)	N
• Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa	STRATA MS	72	14/1094 (1) ^b	N
	TOP	26 [1–69] ^a	18/4821 (<1) ^c	N
• Zakażenie układu moczowego	STRATA MS	72	13/1094 (1)	N
Zaburzenia układu immunologicznego	STRATA MS	72	15/1094 (1)	N
• Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej	STRATA MS	72	10/1094 (<1)	N
	TOP	26 [1–69] ^a	2/4821 (<1)	N

a) Mediana [zakres].

b) Pacjenci otrzymywali NAT przez ≥ 2 lata i mieli pozytywny wynik na obecność przeciwciał anti-JCV na co najmniej 6 mies. przed wystąpieniem PML.

c) 14 pacjentów stosowało NAT przez ≥ 2 lata; u wszystkich 7 pacjentów, u których wykonano test na obecność przeciwciał anti-JCV wynik był pozytywny.

Wyniki dla FNG

Tabela 83. Wyniki w odniesieniu do stosunku częstości występowania działań niepożądanych raportowanych w badaniu LONGTERMS i w badaniach głównych dla FNG

Punkt końcowy	Badanie LONGTERMS		Badanie główne ^a		IRR (95% CI)	G
	OI [lata]	N	OI [lata]	N		
AE	3,9 [0,01–7,9] ^b	1655	1,6 [0,01–2,4] ^b	1212	0,75 [0,70; 0,81]	N
SAE					0,75 [0,61; 0,93]	N
Limfopenia					>1	N
Nadciśnienie					<1	N
Infekcje					<1	N
Choroby układu oddechowego					<1	N
Obrzęk płamki żółtej					<1	N
Bradyarytmia występująca po pierwszej dawce					<1	N
Toksyczność reprodukcyjna					<1	N
Podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych					<1	N
Rak skóry					<1	N
Inne nowotwory złośliwe					<1	N
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe					<1	N

IRR – iloraz częstości zdarzeń (*incidence rate ratio*).

a) W odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do głównych badań RCT 3 fazy dla FNG.

b) Mediana [zakres].

Tabela 84. Wyniki w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych raportowanych w badaniu LONGTERMS

Szczegółowe AE ^a	Liczba pacjentów, u których w okresie 100 pacjentolat wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie (N = 1655)	G
Infekcje	68,3	N
Reaktywacja zakażenia wirusowego	5,3	N
Nadciśnienie	3,6	N
Choroby układu oddechowego	1,2	N
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	0,9	N
Rak skóry	0,7	N
Nowotwory złośliwe	0,4	N

a) OB = 3,7 roku.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

W porównaniu bezpośrednim nie wykazano różnic pomiędzy NAT a PLC 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 oraz infekcji skóry.

W porównaniu pośrednim metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów doświadczających działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych wiążących się z koniecznością przerwania terapii, jak również odsetka pacjentów utraconych z badania z jakiegokolwiek przyczyny, jak również z powodu AEs.

W badaniach obserwacyjnych ciężkie działania niepożądane raportowano u 8% pacjentów w badaniu TOP (mediana okresu obserwacji: 26 mies. i 19% w badaniu STRATA MS (okres obserwacji wynosił 72 mies.), podczas gdy w badaniach randomizowanych AFFIRM i SENTINEL w 2-letnim horyzoncie czasowym występowały odpowiednio u 19% i 18% pacjentów. Do najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały infekcje.

Zgony

Z danych przedstawionych przez autorów publikacji głównej badania AFFIRM wynika, że w trakcie dwuletniego okresu interwencji zmarło dwóch pacjentów (0,32%) – w obu przypadkach byli to chorzy z grupy leczonej natalizumabem. Wykluczono związek obu zgonów z otrzymywaną terapią. Zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji jeden pacjent zmarł z powodu nawrotu choroby nowotworowej, której pierwsze symptomy zdiagnozowano w momencie otrzymania pierwszej dawki leku, drugi pacjent zmarł z powodu zatrucia alkoholowego.

Łącznie w badaniu SENTINEL zmarło dwóch pacjentów (0,34%), w obu przypadkach z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu IFNB. Z informacji przedstawionych przez autorów badania wynika, iż jeden z pacjentów zmarł z przyczyn sercowych (niemiarowość zatokowa oraz szmery w sercu stwierdzone w wywiadzie). Przyczyn zgonu drugiego z pacjentów nie wyjaśniono, podano jedynie informację, że pacjent uskarżał się na silny ból i zażywał opioidowe środki przeciwbólowe.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Odnaleziono retrospektywne badanie kohortowe (Shirani 2012) oparte na danych zbieranych prospektywnie w latach 1985-2008. W badaniu tym pacjentów z MS leczono interferonem beta (1a i 1b) (n=868) porównywano z grupą nieleczoną współczesną (n=829) i grupą historyczną (okres przed rejestracją interferonów beta) (n=959). Po uwzględnieniu potencjalnych czynników zakłócających (płeć, wiek, czas trwania choroby, wynik EDSS) leczenie interferonem beta nie wiązało się z istotną statystycznie różnicą ryzyka osiągnięcia niepełnosprawności (EDSS=6) zarówno w porównaniu z grupą współczesną jak i historyczną. Dodatkowo, metaanalizie badań RCT odnalezionych przez wnioskodawcę leczenie interferonem beta nie wiązało się z istotną statystycznie różnicą w punkcie końcowym dotyczącym utrwalonej progresji niesprawności w EDSS. IFNB jest komparatorem dla NAT w analizie wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje z analizy wnioskodawcy

W dniu 12.05.2016 r., analityk Agencji przeprowadził wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Tysabri na stronach internetowych niżej wymienionych instytucji i zaktualizował je o najnowsze informacje z URPL i EMA.

URPL

Na stronie Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych odnaleziono informacje dotyczącą aktualizacji środków minimalizacji ryzyka wystąpienia PML, które są zgodne z zaleceniami EMA.

EMA/ EudraVigilance

Według stanu na maj 2015 r. 142 958 pacjentów na całym świecie było leczonych natalizumabem, co oznacza 432 814 pacjento-lat ekspozycji. Według stanu na 4 czerwca 2015 r. na całym świecie odnotowano łącznie 566 przypadków wystąpienia PML, z czego 133 chorych zmarło (23,5% pacjentów chorych na PML). U pacjentów, którzy przeżyli, występują często poważne stany chorobowe związane z poważną i trwałą niepełnosprawnością. (EPAR 2016)

Informacje na temat bezpieczeństwa natalizumabu (Tysabri) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (<http://www.adrreports.eu/>). Na ww. stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym. Zgodnie z danymi do kwietnia 2016 roku (wyszukiwanie 11.05.2015) odnotowano ogółem 15 655 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu leczniczego Tysabri, w tym 847 przypadków PML (w tym 85 przypadków śmiertelnych).

Źródło: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>,

Tysabri jest objęty dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa ze strony EMA. 26.02.2016 r. EMA wydała dodatkowe rekomendacje dotyczące ograniczenia ryzyka wystąpienia PML. Niektóre informacje z raportu przedstawiono poniżej. Zalecenia zostały uwzględnione w najnowszej wersji ChPL dla leku Tysabri.

Tabela 85. Oszacowania ryzyka wystąpienia PML 1000 pacjentów JCV (+)

Czas leczenia lekiem Tysabri	Brak wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego				Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne
	Brak wartości wskaźnika ²	Wskaźnik 0,9 lub mniej	Wskaźnik 0,9 do 1,5	Wskaźnik większy niż 1,5	
1-12 m-cy	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 m-ce	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 m-cy	2	0,2	0,8	3	4
37-48 m-cy	4	0,4	2	7	8
49-60 m-cy	5	0,5	2	8	8
61-72 m-ce	6	0,6	3	10	6

Pracownicy ochrony zdrowia powinni stosować się do poniższych zaleceń:

- Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Tysabri, pacjenci i opiekunowie powinni zostać poinformowani o ryzyku wystąpienia PML. Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności skonsultowania się z lekarzem, jeśli uważają, że ich stan się pogarsza, lub jeśli zauważą nowe lub nietypowe objawy.
- Przed rozpoczęciem leczenia, powinno być dostępne bazowe MRI (zwykle sprzed 3 miesięcy) jako punkt odniesienia, a bazowy test na przeciwciała anty-JCV powinien być przeprowadzany w celu stratyfikacji ryzyka PML.
- Podczas leczenia preparatem Tysabri, pacjenci powinni być monitorowani w regularnych odstępach czasu w celu wykrycia objawów nowego zaburzenia neurologicznego, a pełne badanie MRI mózgu powinno być wykonywane co najmniej raz w roku w czasie trwania leczenia.
- U pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia PML, częstsze MRI (np. co 3-6 miesięcy) z zastosowaniem skróconego protokołu (np. FLAIR, T2-ważony i DW imaging) powinno być brane pod uwagę, ponieważ wczesne wykrycie PML u pacjentów bezobjawowych jest związane z lepszymi wynikami leczenia PML.
- PML należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej każdego pacjenta z objawami neurologicznymi i / lub nowych zmian w MRI mózgu. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML ze zmianami w MRI i pozytywnym wynikiem DNA wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.

² Wskaźnik definiowany jest jako poziom odpowiedzi przeciwciał przeciwko wirusowi JC

- W przypadku podejrzenia PML należy wykonać badanie MRI z kontrastem w poszukiwaniu zmian w obrazach T1-zależnych i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC za pomocą ultraczułego PCR.
- W przypadku podejrzenia PML w dowolnym momencie, leczenie TYSABRI należy przerwać do czasu wykluczenia PML.
- Badanie przeciwciał anti-wirus JC powinno być wykonywane co 6 miesięcy u pacjentów JCV (-). Po 2 latach leczenia pacjenci, którzy mają niskie wartości wskaźnika i nie przyjmowali wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego również powinni być badani na obecność przeciwciał JCV co 6 miesięcy.
- Po 2 latach leczenia, pacjenci powinni być ponownie poinformowani o ryzyku PML związanym z Tysabri.
- Pacjenci i opiekunowie powinni być poinformowani, aby zachować czujność względem ryzyka PML przez okres do 6 miesięcy po odstawieniu preparatu Tysabri.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002476.jsp&mid=WC0b01ac058001d126

FDA/MedWatch

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 2012 roku odnotowano 212 przypadków PML. Ze względu na fakt, że natalizumab zwiększa ryzyko wystąpienia PML, w 2013 roku FDA zaakceptowała dodatkowe informacje umieszczone na ulotce preparatu, w zakresie ostrzeżeń dotyczących jego stosowania. Skierowane były głównie do lekarzy, którzy mieli baczniej monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów mogących wskazywać na PML i w przypadku jego wykrycia natychmiast przerwać stosowanie leku. W celu diagnozy zalecono wykonanie MRI (wzmocniony gadolinem) oraz, jeśli jest to wskazane, analizę płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC. Ponieważ Tysabri zwiększa ryzyko PML, w celu bieżącej oceny czynników i częstości ryzyka wystąpienia PML, lek ten objęty został programem zarządzania ryzykiem TOUCH. W związku z przypadkami PML raportowanymi po zaprzestaniu leczenia natalizumabem, u pacjentów u których w momencie zakończenia leczenia wyniki badań nie wskazywały na PML, FDA rekomenduje dalsze monitorowanie pacjentów pod kątem PML przez ok. 6 mies, po zaprzestaniu leczenia produktem Tysabri. Zalecane jest również by pacjenci, którzy w ciągu wcześniejszego pół roku przyjmowali lub nadal przyjmują Tysabri i którzy obserwują u siebie wystąpienie jakichkolwiek nowych lub pogorszenie istniejących objawów medycznych, niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem.

INFORMACJE Z ChPL DLA LEKU 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.

Pacjenci powinni być regularnie monitorowani przez cały czas trwania leczenia. Pacjentom i ich opiekunom należy wyjaśnić, na jakie wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe PML powinni zwracać uwagę. Wirus JC powoduje także neuronopatię komórek ziarnistych (ang. *granule cell neuronopathy*, GCN), którą zgłaszano u pacjentów leczonych produktem TYSABRI. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML (tj. zespół mózdkowy).

Następujące czynniki ryzyka są związane z podwyższonym ryzykiem PML.

- Obecność przeciwciał anti-JCV.
- Czas trwania leczenia, szczególnie dłużej niż 2 lata. Po 2 latach wszystkich pacjentów należy ponownie poinformować o ryzyku wystąpienia PML związanym z leczeniem produktem TYSABRI.
- Stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI.

Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają podwyższone ryzyko wystąpienia PML w porównaniu z pacjentami bez przeciwciał anti-JCV. U pacjentów, u których występują wszystkie trzy czynniki ryzyka PML (tj. dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-JCV **oraz** leczenie produktem TYSABRI ponad 2

lata **oraz** wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych), ryzyko PML jest znacząco wyższe. U pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, poziom odpowiedzi związanej z przeciwciałami anti-JCV (wskaźnik) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML.

Pacjenci, u których ryzyko ocenia się jako duże, tylko wtedy mogą kontynuować leczenie produktem TYSABRI, jeżeli korzyści przeważają nad ryzykiem. Oszacowanie ryzyka PML w różnych grupach pacjentów przedstawiono w dokumencie „Informacje dla lekarza o produkcie TYSABRI”.

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV pomoże w oszacowaniu ryzyka leczenia produktem TYSABRI. Zaleca się przeprowadzenie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI oraz u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy o nieznanym statusie tych przeciwciał. U pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może jednak nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania. Zaleca się powtarzanie testu u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy. U pacjentów z niskim wskaźnikiem przeciwciał, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, zaleca się po dwóch latach leczenia powtarzanie testu co 6 miesięcy.

Test (ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV nie może posłużyć do zdiagnozowania PML. Z powodu usunięcia przeciwciał z surowicy, nie należy przeprowadzać testu na obecność przeciwciał anti-JCV podczas wymiany osocza, a także przez co najmniej 2 tygodnie po jej wykonaniu.

Przesiewowe badania MRI w kierunku PML

Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI wymagane jest niedawne (zwykle z okresu ostatnich 3 miesięcy) badanie MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co najmniej raz w roku. W przypadku pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:

- pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV **oraz** stosujący leczenie produktem TYSABRI od ponad 2 lat **oraz** wcześniej stosujący leki immunosupresyjne),
lub
- pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni produktem TYSABRI od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.

Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych produktem TYSABRI przez dłużej niż 2 lata (zob. „Informacje dla lekarza o produkcie TYSABRI”).

PML należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u każdego pacjenta z SM stosującego produkt TYSABRI, jeśli wystąpią objawy neurologiczne i (lub) nowe zmiany w mózgu, uwidocznione w badaniu MRI. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML stwierdzonego na podstawie MRI i dodatniego wyniku badania na obecność wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Dalsze rekomendacje dla lekarzy dotyczące zarządzania ryzykiem wystąpienia PML u pacjentów leczonych produktem TYSABRI znaleźć można w dokumencie „Informacje dla lekarza o produkcie TYSABRI”.

W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML.

Lekarz powinien ocenić stan pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem wyjściowego MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne, tak jak opisano w „Informacji dla lekarza o produkcie TYSABRI”. Po wykluczeniu przez lekarza PML i (lub) JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie produktem TYSABRI.

Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, objawy psychiatryczne lub zespół mózdkowy). Pacjentom należy również doradzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności pacjent nie jest świadomy.

Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) następującej po zaprzestaniu leczenia produktem TYSABRI u pacjentów, którzy w momencie przerwania leczenia nie wykazywali objawów sugerujących tę chorobę. Pacjenci i lekarze przez około 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem

TYSABRI powinni kontynuować monitorowanie zgodnie z przyjętym protokołem i nadal zwracać uwagę na każdy nowy przedmiotowy czy podmiotowy objaw sugerujący PML.

Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie produktu TYSABRI trzeba przerwać na stałe.

Po normalizacji czynności układu immunologicznego u pacjentów z upośledzeniem odporności i z PML obserwowano poprawę stanu.

PML i IRIS (zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej)

Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych produktem TYSABRI po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju, np. poprzez wymianę osocza. Uważa się, że zespół IRIS jest wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u pacjentów z PML, co może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. Należy obserwować rozwój zespołu IRIS, który wystąpił w ciągu kilku dni do kilku tygodni po wymianie osocza u pacjentów z PML leczonych produktem TYSABRI, oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML.

Zakażenia, w tym 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. Aktualnie nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów bez tych współistniejących chorób. Zakażenia oportunistyczne wykryto również u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których stosowano produkt TYSABRI w monoterapii.

Produkt TYSABRI zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących produkt TYSABRI odnotowano takie ciężkie, zagrażające życiu i niekiedy śmiertelne przypadki. Jeśli wystąpi opryszczkowe zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, należy przerwać podawanie produktu i wdrożyć odpowiednie leczenie opryszczkowego zapalenia mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

Lekarze przepisujący lek powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas leczenia produktem TYSABRI i powinni uwzględnić je w rozpoznaniu różnicowym zakażeń występujących u pacjentów leczonych TYSABRI. W razie podejrzenia zakażenia oportunistycznego należy wstrzymać podawanie produktu TYSABRI do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia.

Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt TYSABRI rozwinie się zakażenie oportunistyczne, podawanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane na stałe.

Wskazówki edukacyjne

Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać produkt TYSABRI muszą zapoznać się z „Informacjami dla lekarza o produkcie TYSABRI”.

Lekarze muszą przedyskutować z pacjentami korzyści i ryzyko związane z leczeniem produktem TYSABRI i wydać pacjentom kartę ostrzegawczą pacjenta. Pacjentów należy poinstruować, że jeśli wystąpią zakażenia, powinni powiadomić lekarza, iż są leczeni produktem TYSABRI.

Pacjenci powinni zostać poinformowani przez lekarza, jak ważne jest nieprzerwanie przyjmowania leku, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia (patrz punkt: nadwrażliwość).

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. Ryzyko nadwrażliwości było większe podczas początkowych infuzji oraz u pacjentów, którzy zostali poddani powtórnemu działaniu produktu TYSABRI po początkowym krótkotrwałym podawaniu (jedna lub dwie infuzje) i dłuższym okresie bez leczenia (trzy miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględnić możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas każdej infuzji.

Należy obserwować pacjentów w trakcie infuzji i przez 1 godzinę po jej zakończeniu. Należy zapewnić dostępność środków potrzebnych do leczenia reakcji nadwrażliwości.

Należy przerwać podawanie produktu TYSABRI i rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowe lub podmiotowe nadwrażliwości.

Leczenie produktem TYSABRI musi zostać przerwane na stałe u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości.

Leczenie skojarzone lub podawanie leków immunosupresyjnych w przeszłości

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu TYSABRI w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi nie zostały w pełni ustalone. Jednoczesne stosowanie tych leków z produktem

TYSABRI może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, i z tego względu jest przeciwwskazane.

U pacjentów leczonych w przeszłości lekami immunosupresyjnymi występuje większe ryzyko PML. Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych wcześniej produktami immunosupresyjnymi, aby zapewnić wystarczający czas do powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI lekarze muszą ocenić indywidualnie każdego pacjenta, w celu określenia stanu upośledzenia odporności.

W badaniach klinicznych stwardnienia rozsianego 3. fazy leczenie skojarzone nawrotów krótkimi cyklami kortykosteroidów nie było związane z większą częstością zakażeń. Krótkie cykle kortykosteroidów można stosować w połączeniu z produktem TYSABRI.

Immunogenność

Zaostrzenia choroby lub zdarzenia związane z infuzją produktu mogą wskazywać na rozwój przeciwciał przeciw natalizumabowi. W takiej sytuacji, należy ocenić obecność przeciwciał i w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzającego po co najmniej 6 tygodniach, leczenie należy przerwać, ponieważ obecność przetrwałych przeciwciał wiąże się ze znacznym zmniejszeniem skuteczności produktu TYSABRI i zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości.

Ponieważ u pacjentów, którzy początkowo zostali poddani krótkotrwałemu działaniu produktu TYSABRI, a następnie przez dłuższy czas nie byli nim leczeni, występuje większe ryzyko wytworzenia się przeciwciał przeciwko natalizumabowi i (lub) rozwoju nadwrażliwości po ponownym podaniu dawki, należy zbadać ich na obecność przeciwciał. Jeżeli wynik dodatni utrzyma się w teście potwierdzającym po co najmniej 6 tygodniach, pacjent nie powinien otrzymywać dalszego leczenia produktem TYSABRI.

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontaniczne ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby. Uszkodzenia te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, nawet po przyjęciu pierwszej dawki. W niektórych przypadkach działania te powtórzyły się, gdy produkt TYSABRI został podany ponownie po przerwie. U niektórych pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych w wywiadzie, po podaniu produktu TYSABRI zaobserwowano pogorszenie wyników tych testów. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani pod względem zaburzenia czynności wątroby i poinstruowani o konieczności skontaktowania się ze swoim lekarzem, gdy zaobserwują objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby, takie jak żółtaczka lub wymioty. W przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania produktu TYSABRI.

Przerywanie leczenia produktem TYSABRI

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu podawania natalizumabu lekarz musi mieć świadomość, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne (np. zwiększenie ilości limfocytów) trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Rozpoczęcie w tym okresie leczenia innymi lekami będzie w rzeczywistości stanowiło leczenie skojarzone z natalizumabem. W badaniach klinicznych podawanie produktów leczniczych, takich jak interferon i octan glatirameru, w tym okresie nie wiązało się z mniejszym bezpieczeństwem. Dane dotyczące jednoczesnej ekspozycji na leki immunosupresyjne u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie są dostępne. Zastosowanie tych produktów leczniczych wcześniej po przerwaniu leczenia natalizumabem może spowodować addycję działania immunosupresyjnego. Należy to starannie rozważyć w poszczególnych przypadkach; wskazane może być zachowanie okresu przerwy, w celu eliminacji natalizumabu z ustroju. Stosowanie w badaniach klinicznych krótkich cykli steroidów do leczenia nawrotów nie wiązało się z większą liczbą zakażeń.

Zawartość sodu w produkcie TYSABRI

TYSABRI zawiera 2,3 mmola (czyli 52 mg) sodu w fiołce produktu leczniczego. Po rozcieńczeniu w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), produkt leczniczy zawiera 17,7 mmola (czyli 406 mg) sodu w dawce. Informację tę powinni uwzględnić pacjenci stosujący dietę z kontrolą spożycia sodu.

Zgodnie z informacjami z ChPL produktu Tysabri do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących zdarzeń niepożądanych należą: zakażenie dróg moczowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, pokrzywka, ból głowy, zawroty głowy, wymioty, nudności, bóle stawów, dreszcze, gorączka, zmęczenie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje na infuzję

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zdarzenie związane z infuzją zdefiniowano jako działanie niepożądane występujące w trakcie infuzji lub w ciągu 1 godziny po jej zakończeniu. Zdarzenia te występowały u 23,1% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

leczonych natalizumabem (placebo: 18,7%). Zdarzenia występujące częściej w grupie leczonej natalizumabem w porównaniu do grupy placebo obejmowały zawroty głowy, nudności, pokrzywkę i dreszcze.

Reakcje nadwrażliwości

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym reakcje nadwrażliwości wystąpiły maksymalnie u 4% pacjentów. Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne występowały u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących produkt TYSABRI. Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w trakcie infuzji lub w okresie 1 godziny po jej zakończeniu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o reakcjach nadwrażliwości, które występowały z jednym lub więcej spośród następujących objawów towarzyszących: hipotonią, nadciśnieniem tętniczym, bólem w klatce piersiowej, uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, dusznością i obrzękiem naczynioruchowym, oprócz bardziej typowych objawów, takich jak wysypka i pokrzywka.

Immunogenność

U 10% pacjentów przeciwciała przeciw natalizumabowi wykryto w dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Przetrwale przeciwciała przeciwko natalizumabowi (jeden dodatni wynik testu odtwarzalny podczas ponownego testu co najmniej 6 tygodni później) rozwinęły się u 6% pacjentów. Przeciwciała wykryto w jednym tylko oznaczeniu dodatkowo u 4% pacjentów. Obecność przetrwałych przeciwciał wiązała się z istotnym zmniejszeniem skuteczności produktu TYSABRI i zwiększoną ilością reakcji nadwrażliwości.

Dodatkowe reakcje związane z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami obejmowały drżenia, nudności, wymioty i uderzenia gorąca.

Jeśli po około 6 miesiącach leczenia podejrzewa się obecność przetrwałych przeciwciał, na podstawie zmniejszonej skuteczności lub występowania zdarzeń związanych z infuzją produktu, można je oznaczyć i potwierdzić, wykonując drugi test 6 tygodni po uzyskaniu pierwszego dodatniego wyniku oznaczenia. Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia skuteczności leku i zwiększenia częstości reakcji nadwrażliwości lub reakcji związanych z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami leczenie należy przerwać.

Zakażenia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) i zakażenia oportunistyczne

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym częstość zakażeń wynosiła około 1,5 na pacjenta-rok w grupie pacjentów leczonych natalizumabem oraz otrzymujących placebo. Rodzaj zakażeń był w zasadzie podobny w grupach natalizumabu i placebo. W badaniu klinicznym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zgłoszono przypadek biegunki spowodowanej *Cryptosporidium*. W innych badaniach klinicznych obserwowano przypadki innych zakażeń oportunistycznych, z których część była zakończona zgonem. Większość pacjentów nie przerwała leczenia natalizumabem w trakcie zakażenia i po zastosowaniu odpowiedniego leczenia zakażenie to ustąpiło.

W badaniach klinicznych, zakażenia wirusem opryszczki (wirus *Varicella zoster*, wirus *Herpes simplex*) wystąpiły nieznacznie częściej u pacjentów leczonych natalizumabem niż u pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących produkt TYSABRI po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki poważnych, groźnych dla życia, a niekiedy śmiertelnych zdarzeń spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Okres leczenia produktem TYSABRI przed wystąpieniem choroby wynosił od kilku miesięcy do kilku lat (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki PML w badaniach klinicznych, w badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu produktu do obrotu i w ramach biernej obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu. PML zwykle prowadzi do ciężkiej niesprawności lub zgonu (patrz punkt 4.4). Zgłaszano także przypadki JCV GCN po wprowadzeniu produktu TYSABRI do obrotu. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML.

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszane były spontaniczne ciężkie przypadki uszkodzeń wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia (patrz punkt 4.4).

Niedokrwistość i niedokrwistość hemolityczna

U pacjentów leczonych produktem TYSABRI w obserwacyjnych badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie, ciężkie przypadki niedokrwistości i niedokrwistości hemolitycznej.

Nowotwory złośliwe

Po dwóch latach leczenia nie obserwowano różnic w częstości występowania ani rodzaju nowotworów złośliwych pomiędzy pacjentami przyjmującymi natalizumab, a grupą przyjmującą placebo. Jednakże wymagana jest obserwacja pacjentów przyjmujących lek przez dłuższy czas, aby wykluczyć wpływ natalizumabu na występowanie nowotworów złośliwych.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W dwuletnim kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z SM, leczenie produktem TYSABRI wiązało się ze zwiększeniem liczby krążących limfocytów, monocytów, eozynofiliów, bazofilów i jądrowych postaci krwinek czerwonych. Nie obserwowano zwiększenia liczby neutrofilów. Zwiększenie liczby limfocytów, monocytów, eozynofiliów i bazofilów, w porównaniu do stanu wyjściowego, mieściło się w zakresie od 35% do 140% dla poszczególnych rodzajów komórek, jednak średnie ilości komórek pozostały w zakresie prawidłowym. Podczas leczenia produktem TYSABRI wykazano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny (średnie zmniejszenie o 0,6 g/dl), hematokrytu (średnie zmniejszenie o 2%) i erytrocytów (średnie zmniejszenie o $0,1 \times 10^6/l$). Wszystkie zmiany w parametrach hematologicznych powróciły do wartości sprzed leczenia zwykle w okresie 16 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki tego produktu leczniczego. Ponadto, zmianom nie towarzyszyły objawy kliniczne. Istnieją doniesienia z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu o wystąpieniu eozynofilii (liczba eozynofiliów $> 1500/m^3$) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie produktem TYSABRI, zwiększona liczba eozynofiliów powracała do normy.

Źródło: ChPL Tysabri

4.3. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych, które dotyczyłyby ściśle populacji wnioskowanej. Zaprezentowane poniżej przeglądy dotyczyły populacji pacjentów z RRSM.

W przeglądzie Del Santo 2012 w którym oceniano brak rzutów choroby w ciągu roku leczenia nie zaobserwowano IS różnic dla porównań pośrednich NAT z IFNB i FNG. Wykazano jedynie IS przewagę FNG nad GA.

W przeglądzie Hadjigeorgiou 2013 nie wykazano przewagi jednego leku nad innymi we wszystkich włączonych punktach końcowych (pacjenci wolni od rzutów, pacjenci wolni od progresji choroby, pacjenci wolni od progresji MRI, pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi). Porównanie pośrednie wykazało, iż skuteczność ocenianych interwencji jest zbliżona. Jedynie NAT odznaczał się wyższą skutecznością od pozostałych leków w zakresie dwóch punktów końcowych (pacjenci wolni od progresji choroby, pacjenci wolni od progresji MRI). Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że wyniki analizy MTC powinny być interpretowane z ostrożnością, ze względu na brak bezpośrednich danych porównawczych z badań RCT.

W metaanalizie przeprowadzonej przez CADTH największą aktywność w redukcji ARR (o 70%) w porównaniu z PLC miały natalizumab i alemtuzumab, następnie fingolimod (o 50%). IFNB i GA cechowały się podobną aktywnością w redukcji ARR (o 30%). NAT i alemtuzumab wykazywały również największy trend redukcji ryzyka utrwalonej progresji choroby. W ocenie bezpieczeństwa każda z ocenianych interwencji powiązana była z występowaniem specyficznych rodzajów AE: objawy grypopodobne (IFNB), reakcje nadwrażliwości oraz reakcje w miejscu podania (GA), zaburzenia sercowo naczyniowe (FNG), reakcje w miejscu podania i zaburzenia skórne (NAT), rumienienie się (BG-12), zaburzenia tarczycy (alemtuzumab) i łysienie (teryflunomid) (CADTH 2013).

W przeglądzie systematycznym Tramacere 2015 wykazano, że spośród ocenianych interwencji, alemtuzumab, NAT i FNG stanowią najlepsze opcje terapeutyczne, zapobiegające nawrotom u pacjentów z RRSM. Na podstawie wyników o umiarkowanym stopniu wiarygodności NAT obniża ryzyko pogorszenia się niesprawności w 2 letnim okresie obserwacji. Dostępne w przeglądzie badania nie dostarczają wiarygodnych danych, pozwalających na ocenę profilu bezpieczeństwa terapii. Zwrócono uwagę, że efekty stosowania ocenianych terapii w dłuższym niż dwa lata horyzoncie czasowym są niepewne tymczasem horyzont trwania choroby wynosi 30-40 lat. W przeglądzie zwrócono również uwagę na fakt, że ponad 70% włączonych badań była sponsorowana przez firmy farmaceutyczne i mogło to wpłynąć na wyniki przeglądu.

Wyniki przeglądów można uznać za wystarczająco zbieżne z wynikami przeglądu wnioskodawcy. Na uwagę zasługują zastrzeżenia dotyczące profilu bezpieczeństwa w badaniach RCT, brak porównań bezpośrednich między lekami modyfikującymi przebieg choroby oraz finansowanie przez firmy farmaceutyczne. Badanie AFFRIM, SENTINEL, STRATA MS i TOP było finansowane przez firmę Biogen Idec., jedynie badanie Prosperini 2015 nie było finansowane przez firmę farmaceutyczną. Wysokiej i umiarkowanej jakości badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa NAT mają okres obserwacji wynoszący 2 lata. Dłuższy horyzont czasowy obejmują jedynie badania o niskiej jakości. Niepewność dotycząca działania leku powyżej 2 lat jest szczególnie istotna w przypadku leku, który nie prowadzi do wyleczenia choroby, której długość trwania wynosi ok. 30-40 lat.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

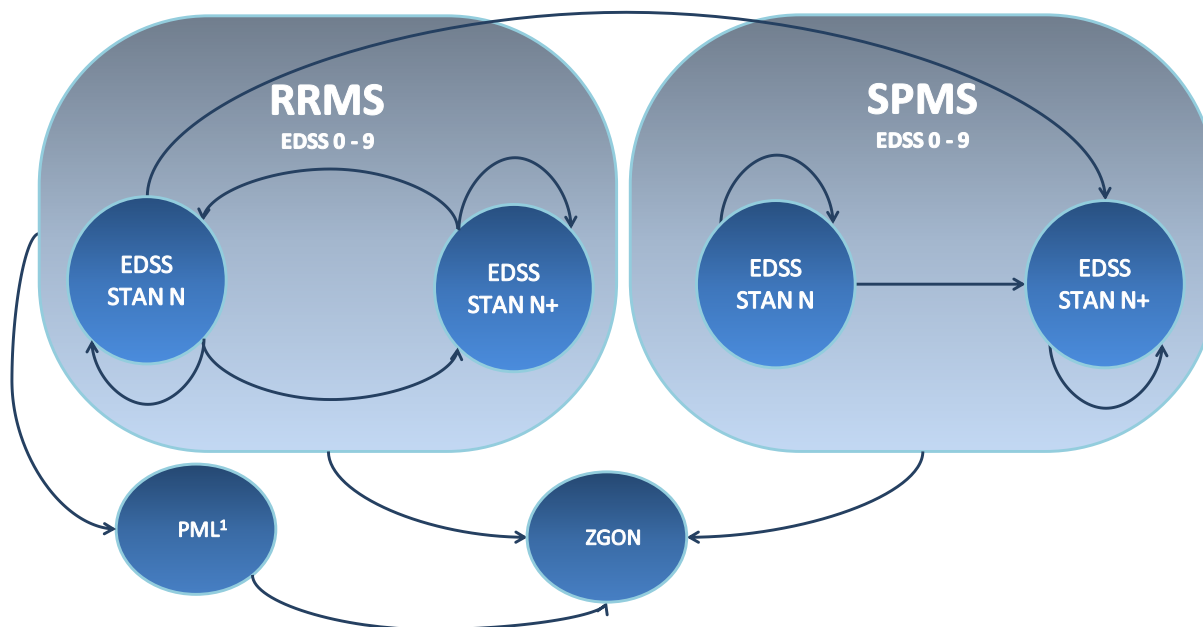
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności natalizumabu (preparat Tysabri) trwającej dłużej niż 5 lat u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRSM), u których zgodnie z aktualnym programem lekowym, maksymalny czas trwania terapii nie może przekroczyć 5 lat. Ponadto w analizie przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu u pacjentów z RRSM oraz obecnością przeciwciał JCV, którzy aktualnie nie mogą być kwalifikowani do programu lekowego.

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów (CUA) z perspektywy NFZ, wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz społecznej. Symulacyjny, kohortowy model Markowa, cykle roczne, horyzont dożywni (60 cykli rocznych). Kohorta definiowana jest za pomocą następujących cech: wiek, płeć, zaawansowanie niepełnosprawności w skali EDSS. Charakterystykę kohorty wyznaczono na podstawie badania AFFIRM.

Stany modelu zostały określone na podstawie oceny niepełnosprawności w skali EDSS z uwzględnieniem postaci choroby (RRSM/SPSM; EDSS równy 10 oznacza zgon). Wyodrębniono ponadto stan, w którym mogą znaleźć się pacjenci poddawani terapii natalizumabem, u których wystąpi PML. Zastosowano korektę połowy cyklu dla kosztów i efektów zdrowotnych.



Rysunek 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej

1) Do stanu PML mogą przejść wyłącznie pacjenci stosujący NAT

Wnioskodawca uwzględnił trzy aspekty naturalnego przebiegu stwardnienia rozsianego: progresję niesprawności wyrażoną w skali EDSS, roczne wskaźniki rzutów choroby oraz zwiększoną śmiertelność w odniesieniu do populacji ogólnej.

Konstrukcja macierzy przejść między stanami EDSS umożliwia:

- dowolne przejścia pomiędzy stanami EDSS dla pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM – progresja niesprawności (wzrost EDSS), pozostanie w tym samym stanie, poprawa stanu zdrowia (spadek EDSS);
- przejście z dowolnego stanu w postaci rzutowo-remisyjnej SM do bardziej zaawansowanego stanu (tj. do wyższego EDSS) w postaci wtórnej postępującej SM;
- progresję lub pozostanie w tym samym stanie EDSS dla pacjentów z wtórnie postępującą postacią SM.

Porównywane interwencje stosowane są w monoterapii. W przypadku zastosowania w pierwszej linii IFNB lub GA uwzględnia się ponadto możliwość przejścia pacjentów do drugiej linii leczenia, w ramach której dostępne są NAT i FNG, z maksymalnym czasem trwania terapii 5 lat. Założono, że leczenie lekami immunomodulującymi prowadzone może być tylko u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM (zgodnie z programem lekowym), dodatkowo w przypadku pacjentów leczonych IFNB lub GA w modelu uwzględniono ograniczenie terapii do pacjentów, u których stopień niepełnosprawności w skali EDSS nie przekracza 5 (zgodnie z programem lekowym – maksymalny dopuszczalny poziom EDSS w leczeniu IFNB lub GA to 4,5). Założono, że po przerwaniu terapii nie ma możliwości jej wznowienia. Uwzględniono możliwość przerywania leczenia z powodu występowania działań niepożądanych oraz braku skuteczności terapii.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Analizę przeprowadzono dla subpopulacji pacjentów wyróżnionych ze względu na:

- Linię leczenia:
 - **RES:** pacjenci wcześniej nieleczeni z szybko rozwijającą się, ciężką postacią stwardnienia rozsianego o wysokim stopniu aktywności szybko postępującego SM;
 - **SOT:** pacjenci po niepowodzeniu terapii interferonem beta lub octanem glatirameru.
- **Obecność przeciwciał anty-JCV:**
 - **JCV(-):** brak obecności przeciwciał,
 - **JCV(+):** stwierdzona obecność przeciwciał.

Interwencja

- natalizumab (**NAT**) stosowany w programie lekowym bez ograniczenia czasu leczenia w tym programie – NAT (bl).

Komparatory

Jako komparatory dla natalizumabu (NAT (bl)) uwzględnione zostały:

- pacjenci JCV(-)
 - w populacji RES (I linia terapii):
 - natalizumab stosowany maksymalnie przez 5 lat – NAT (5)
 - interferony beta (wyniki dla poszczególnych preparatów IFNB przedstawiono w sposób zbiorczy), a w 2. linii – NAT (5)
 - interferony beta (wyniki dla poszczególnych preparatów IFNB przedstawiono w sposób zbiorczy), a w 2. linii – fingolimod (FNG (5))
 - octan glatirameru (GA), a w 2. linii – NAT (5)
 - octan glatirameru (GA), a w 2. linii – FNG (5)
 - w populacji SOT (II linia terapii):
 - natalizumab stosowany maksymalnie przez 5 lat – NAT (5),
 - fingolimod stosowany maksymalnie przez 5 lat – FNG (5),
 - fingolimod stosowany bez limitu czasu pozostawiania w programie – FNG (bl).
- pacjenci JCV(+)
 - w populacji RES (I linia terapii):
 - interferony beta (wyniki dla poszczególnych preparatów IFNB przedstawiono w sposób zbiorczy), a w 2. linii – FNG (5)
 - octan glatirameru (GA), a w 2. linii – FNG (5)
 - w populacji SOT (II linia terapii):
 - FNG (5),
 - FNG (bl).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące progresji niesprawności w skali EDSS uzyskano z rejestru London Ontario oraz badania AFFIRM. Częstość występowania rzutów choroby oszacowano w oparciu o dane z publikacji Patzold 1982, UK MS Survey 2005 oraz badania AFFIRM. Prawdopodobieństwa zgonu oszacowano na podstawie tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z 2010 roku oraz publikacji Pokorski 1997.

Dane o efektywności (wpływie interwencji na utrwaloną progresję niesprawności oraz rzuty choroby) i bezpieczeństwie leczenia immunomodulującego uzyskano z analizy klinicznej poprzedzonej systematycznym przeglądem literatury. Dla natalizumabu wykorzystano dane o efektywności w rozróżnieniu na populację RES i SOT.

Uwzględnione koszty

Wnioskodawca uwzględnił 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 PML.

Użyteczności stanów zdrowia

- Uwzględniono użyteczności zależne od stopnia niepełnosprawności według EDSS, postaci SM i płci oraz spadki użyteczności związane z występowaniem rzutów choroby oraz prowadzeniem terapii. Uwzględniono ponadto odrębną użyteczność dla pacjentów, u których występuje PML.
- Użyteczności dla stanów EDSS (zależne również od postaci SM i płci) oraz spadek użyteczności podczas rzutu na podstawie regresji opublikowanej w pracy Orme 2007 (użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D z brytyjskimi normami).
- Użyteczność stanu PML na podstawie przewidywanego stopnia niepełnosprawności pacjentów w skali EDSS oraz danych o użyteczności zależnej od EDSS (jako średnią użyteczność ważoną odsetkami pacjentów w poszczególnych stopniach niepełnosprawności).
- Spadki użyteczności związane z terapią na podstawie danych zamieszczonych w pracy Prosser 2003. Założono, że spadki użyteczności związane z terapią są stosowane przez cały okres leczenia.

Dyskontowanie

3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

Źródło: opracowano na podstawie AE wnioskodawcy

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących bezpośrednio przewagi NAT nad refundowanymi komparatorami. **Zachodzą zatem okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.** Ranking CUR oraz oszacowania maksymalnej CZN przedstawiono w rozdziale *Obliczenia własne Agencji*.

Deterministyczne wyniki analiz wnioskodawcy zdecydowano się przedstawić po aktualizacji progu do aktualnie obowiązującej wartości (125 955 PLN/QALY). Od 1.11.2015 r. refundowana jest tańsza prezentacja leku Copaxone (roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml), jednak jej rozpowszechnienie jest niewielki (6% udziałów w refundacji octanu glatirameru za DGL NFZ w styczniu 2016 r.). Należy zaznaczyć, że analizy wnioskodawcy, w tym wysokość progu, były aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Na zielono oznaczono wyniki ICUR poniżej progu efektywności kosztowej, na czerwono wyniki powyżej progu.

Tabela 86.
Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy – populacja JCV(-) RES

Parametr	NAT (5)	IFNB + NAT (5)	IFNB + FNG (5)	GA + NAT (5)	GA + FNG (5)
Wyniki oceny klinicznej					
QALY różnica	1,08	1,06	1,26	0,88	1,12
Wyniki oceny ekonomicznej (z RSS)					
Koszt całkowity, różnica (NFZ + p)	■	■	■	■	■
Koszt całkowity, różnica (NFZ)	■	■	■	■	■
Koszt całkowity, różnica (społeczna)	■	■	■	■	■
ICUR (NFZ + p)	■	■	■	■	■
ICUR (NFZ)	■	■	■	■	■
ICUR (społeczna)	■	■	■	■	■
Wyniki oceny ekonomicznej (bez RSS)					
Koszt całkowity, różnica (NFZ + p)	227 511	195 040	187 183	158 224	148 682
Koszt całkowity, różnica (NFZ)	231 580	198 070	191 014	161 291	152 727
Koszt całkowity, różnica (społeczna)	179 720	158 368	140 781	121 080	99 687
ICUR (NFZ + p)	211 186	183 218	148 583	178 819	132 656
ICUR (NFZ)	214 963	186 065	151 624	182 286	136 265
ICUR (społeczna)	166 824	148 769	111 750	136 840	88 942
Ceny progowe (w postaci ex-factory)					
dla ICUR (NFZ + p)	3 727	5 081	5 581	5 242	5 813
dla CUR (NFZ + p)	-	-	5 023	-	5 366
dla ICUR (NFZ)	3 631	5 040	5 539	5 199	5 769
dla CUR (NFZ)	-	-	4 927	-	5 274
dla ICUR (społeczna)	4 856	5 571	6 094	5 761	6 354
dla CUR (społeczna)	-	-	6 831	-	7 040

Kolorem zielonym oznaczano współczynniki ICUR poniżej progu opłacalności, natomiast kolorem czerwonym współczynniki ICUR powyżej progu opłacalności.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NAT w miejsce wybranych komparatorów wiąże się z QALYG w zakresie od 0,88 do 1,26 oraz różnicą kosztów w zakresie od ■ do 231 580 PLN. Oszacowany ICUR znajduje się w zakresie od ■ do 214 963 PLN/QALYG, a dla jednego ze scenariuszy NAT jest interwencją dominującą.

Najniższa oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 3 631 PLN. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

³ 125 955 PLN/QALYG

Tabela 87. Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej – populacja JCV(-) SOT

Parametr	NAT (5)	FNG (5)	FNG (bl)
Wyniki oceny klinicznej			
QALY różnica	0,83	1,22	0,93
Wyniki oceny ekonomicznej (z RSS)			
Koszt całkowity, różnica (NFZ + p)			
Koszt całkowity, różnica (NFZ)			
Koszt całkowity, różnica (społeczna)			
ICUR (NFZ + p)			
ICUR (NFZ)			
ICUR (społeczna)			
Wyniki oceny ekonomicznej (bez RSS)			
Koszt całkowity, różnica (NFZ + p)	244 201	230 015	82 134
Koszt całkowity, różnica (NFZ)	246 707	234 097	85 272
Koszt całkowity, różnica (społeczna)	204 276	166 658	32 375
ICUR (NFZ + p)	295 126	187 834	88 024
ICUR (NFZ)	298 155	191 167	91 387
ICUR (społeczna)	246 875	136 096	34 697
Ceny progowe (w postaci ex-factory)			
dla ICUR (NFZ + p)	2 656	5 065	6 284
dla CUR (NFZ + p)	-	4 246	5 829
dla ICUR (NFZ)	2 598	5 020	6 250
dla CUR (NFZ)	-	4 163	5 768
dla ICUR (społeczna)	3 580	5 760	6 830
dla CUR (społeczna)	-	6 005	7 138

Kolorem zielonym oznaczano współczynniki ICUR poniżej progu opłacalności, natomiast kolorem czerwonym współczynniki ICUR powyżej progu opłacalności.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NAT w miejsce wybranych komparatorów wiąże się z QALYG w zakresie od 0,83 do 1,22 oraz różnicą kosztów w zakresie od [] do 246 707 PLN. Oszacowany ICUR znajduje się w zakresie od 34 697 do 295 126 PLN/QALYG, a dla trzech scenariuszy NAT jest interwencją dominującą.

Najniższa oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 2 598 PLN. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

⁴ 125 955 PLN/QALYG

Tabela 88. Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej – populacja JCV(+) RES

Parametr	IFNB + FNG (5)	GA + FNG (5)
Wyniki oceny klinicznej		
QALY różnica	1,24	1,11
Wyniki oceny ekonomicznej (z RSS)		
Koszt całkowity, różnica (NFZ + p)	■	■
Koszt całkowity, różnica (NFZ)	■	■
Koszt całkowity, różnica (społeczna)	■	■
ICUR (NFZ + p)	■	■
ICUR (NFZ)	■	■
ICUR (społeczna)	■	■
Wyniki oceny ekonomicznej (bez RSS)		
Koszt całkowity, różnica (NFZ + p)	185 158	146 657
Koszt całkowity, różnica (NFZ)	188 853	150 567
Koszt całkowity, różnica (społeczna)	141 677	100 583
ICUR (NFZ + p)	148 762	132 639
ICUR (NFZ)	151 731	136 175
ICUR (społeczna)	113 828	90 969
Ceny progowe (w postaci ex-factory)		
dla ICUR (NFZ + p)	5 581	5 814
dla CUR (NFZ + p)	5 027	5 370
dla ICUR (NFZ)	5 540	5 771
dla CUR (NFZ)	4 932	5 280
dla ICUR (społeczna)	6 064	6 325
dla CUR (społeczna)	6 796	7 005

Kolorem zielonym oznaczano współczynniki ICUR poniżej progu opłacalności, natomiast kolorem czerwonym współczynniki ICUR powyżej progu opłacalności.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NAT w miejsce wybranych komparatorów wiąże się z QALYG w zakresie od 1,11 do 1,24 oraz różnicą kosztów w zakresie od ■ do 188 853 PLN. Oszacowany ICUR znajduje się w zakresie od ■ do 151 731 PLN/QALYG.

Najniższa oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 5 540 PLN. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

⁵ 125 955 PLN/QALYG

Tabela 89. Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej – populacja JCV(+) SOT

Parametr	FNG (5)	FNG (bI)
Wyniki oceny klinicznej		
QALY różnica	1,20	0,91
Wyniki oceny ekonomicznej (z RSS)		
Koszt całkowity, różnica (NFZ + p)		
Koszt całkowity, różnica (NFZ)		
Koszt całkowity, różnica (społeczna)		
ICUR (NFZ + p)		
ICUR (NFZ)		
ICUR (społeczna)		
Wyniki oceny ekonomicznej (bez RSS)		
Koszt całkowity, różnica (NFZ + p)	228 120	80 239
Koszt całkowity, różnica (NFZ)	232 044	83 220
Koszt całkowity, różnica (społeczna)	167 862	33 579
ICUR (NFZ + p)	189 427	87 906
ICUR (NFZ)	192 686	91 171
ICUR (społeczna)	139 390	36 788
Ceny progowe (w postaci ex-factory)		
dla ICUR (NFZ + p)	5 054	6 279
dla CUR (NFZ + p)	4 244	5 832
dla ICUR (NFZ)	5 011	6 246
dla CUR (NFZ)	4 163	5 772
dla ICUR (społeczna)	5 718	6 793
dla CUR (społeczna)	5 960	7 096

Kolorem zielonym oznaczano współczynniki ICUR poniżej progu opłacalności, natomiast kolorem czerwonym współczynniki ICUR powyżej progu opłacalności.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NAT w miejsce wybranych komparatorów wiąże się z QALYG w zakresie od 0,91 do 1,20 oraz różnicą kosztów w zakresie od [] do 232 044 PLN. Oszacowany ICUR znajduje się w zakresie od 36 788 do 192 686 PLN/QALYG, a dla trzech scenariuszy NAT jest interwencją dominującą.

Najniższa oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 5 011 PLN. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

⁶ 125 955 PLN/QALYG

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Analizę progową wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale *Wyniki analizy podstawowej*.

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących bezpośrednio przewagi NAT nad refundowanymi komparatorami. **Zachodzą zatem okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.** Ranking CUR oraz oszacowania maksymalnej CZN przedstawiono w rozdziale *Obliczenia własne Agencji*.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową (łącznie 37 lub 38 scenariuszy dla każdego porównania) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości obejmującą szeroki zakres parametrów. Brak uwag do analizy wrażliwości.

Największy wpływ na wyniki miało przyjęcie alternatywnych wartości RR dla progresji niepełnosprawności (scenariusze od 2a do 2d), wartości użyteczności za Fisk 2005 (scenariusz 7b) oraz kosztów leków na podstawie wartości refundacji (scenariusz 11). Przyjęcie minimalnego RR dotyczącego progresji niepełnosprawności dla komparatorów (scenariusz 2b) lub maksymalnych RR dla NAT (scenariusz 2c) skutkuje zdominowaniem NAT.

Należy zaznaczyć, że odsetek symulacji, w których NAT jest zdominowany (droższy i gorszy) sięga nawet 25% (dla porównania z GA + NAT (5)).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 90. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

5.3.2. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Model oceniono jako prawidłowy. W opinii analityków Agencji należy zwrócić szczególną uwagę na następujące ograniczenia analizy:

1. Wnioskodawca przyjął stałą skuteczność leków w czasie. Założenie to wydaje się co najmniej wątpliwe w horyzoncie dożywočním. W ramach obliczeń własnych przedstawiono wyniki CER w horyzoncie 2-letnim, tj. odpowiadającym okresowi obserwacji w badaniu AFFIRM. Na podobne ograniczenie analizy zwrócił uwagę ERG NICE⁷.
2. Wnioskodawca nie modeluje serokonwersji JCV, jednocześnie wskazując, że prawdopodobieństwo serokonwersji wynosi 2-3% rocznie. Jednak w odnalezionej publikacji Schwab 2016 prawdopodobieństwo serokonwersji wśród pacjentów stosujących NAT określono nawet na 10,3% rocznie. Oznacza to szybki przyrost odsetka pacjentów z JCV(+). Przyjmując za wnioskodawcę, że początkowo zarażonych jest 62% pacjentów, po 10 latach terapii będzie to 86%, po 20 latach 95%, a po 30 latach 98%. Wydaje się zatem, że koszty i korzyści w populacji JCV(+) odpowiadają bardziej rzeczywistej praktyce klinicznej, w której dominować będą nosiciele JCV.
3. Koszty związane z niepełnosprawnością oszacowano w oparciu o jedną publikację Szmurło 2014. Należy zaznaczyć, że autorka publikacji była w tym czasie zatrudniona przez HTA Consulting, tj. firmę przygotowującą model ekonomiczny. Może to wpływać na wiarygodność otrzymanych oszacowań.

Cennym uzupełnieniem przedstawionego modelu mogłyby być wykresy przedstawiające stan modelowanej kohorty w funkcji czasu, przykładowo liczbę pacjentów z aktywnym leczeniem, liczbę pacjentów z zadaniem EDSS czy średnim EDSS kohorty żywych pacjentów.

5.3.3. Ocena danych wejściowych do modelu

W danych wejściowych zidentyfikowano błąd ekstrakcji danych klinicznych. RR dla GA vs PLC wynosi 0,66, w modelu użyto natomiast wartości 0,64. Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki analiz dla prognozy efektywności kosztowej w wysokości 119 577 PLN/QALY. Deterministyczne wyniki analiz wnioskodawcy zdecydowano się przedstawić po aktualizacji prognozy do aktualnie obowiązującej wartości (125 955 PLN/QALY). Błąd RR uznano za nieistotny dla wyników analizy, a także zawyżający efektywność komparatora, co można potraktować jako podejście konserwatywne.

Brak zastrzeżeń co do pozostałych danych wejściowych.

5.3.4. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Walidacja modelu przeprowadzona przez wnioskodawcę wyczerpująca i poprawna. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach i kodzie. Należy zaznaczyć, że obszerność zaprezentowanego kodu autorstwa wnioskodawcy utrudnia szczegółową weryfikację.

5.3.5. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących bezpośrednio przewagi NAT nad refundowanymi komparatorami. **Zachodzą zatem okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.** Poniżej przedstawiono ranking CUR oraz oszacowania maksymalnej CZN. Należy zaznaczyć, że wnioskodawca przedstawił porównania pośrednie dowodzące przewagi NAT.

Mając na uwadze niepewność, co do efektywności leczenia w czasie oraz co do utrzymywania się efektów po odstawieniu aktywnego leczenia, zdecydowano się przedstawić dodatkowe oszacowania dla 2-letniego horyzontu czasowego, tj. zgodnego z czasem obserwacji w badaniu AFFIRM.

Porównano wszystkie refundowane terapie jednolekowe (brak możliwości zmiany leczenia). W obliczeniach poprawiono błąd danych wejściowych (GA vs PLC RR = 0,66).

⁷ Akapit 3.10, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/chapter/3-The-manufacturers-submission>, dostęp 4.05.2016.

Dla zwięzłości analizy zdecydowano się przedstawić oszacowania jedynie z perspektywy NFZ i bez uwzględniania RSS. Pomięcie RSS wydaje się uzasadnione wobec nieznajomości rzeczywistych RSS obowiązujących w odniesieniu do pozostałych refundowanych terapii SM. Z kolei koszty ponoszone przez pacjenta odpowiadają jedynie za niewielki ułamek całkowitych kosztów terapii.

Horyzont dożywni

Tabela 91. Ranking CUR dla populacji RES, perspektywa NFZ, horyzont dożywni

Perspektywa NFZ, horyzont dożywni							
RES	JCV(+)				bez RSS		
	BSC	IFNB	GA	FNG(5)	NAT(5)	FNG(bl)	NAT(bl)
Koszty całkowite [PLN]	237 840	442 720	459 804	511 739	494 762	640 927	724 589
QALY	5,359	6,334	6,359	6,053	6,717	6,334	7,784
CER	44381,66	69892,51	72307,98	84539,42	73663,06	101180,45	93083,73
MIN CER	IFNB (60)	69892,51					
Perspektywa NFZ, horyzont dożywni							
RES	JCV(-)				bez RSS		
	BSC	IFNB	GA	FNG(5)	NAT(5)	FNG(bl)	NAT(bl)
Koszty całkowite [PLN]	237 840	442 720	459 804	511 739	495 170	640 927	726 750
QALY	5,359	6,334	6,359	6,053	6,722	6,334	7,799
CER	44381,66	69892,51	72307,98	84539,42	73662,95	101180,45	93180,20
MIN CER	IFNB (60)	69892,51					

Tabela 92. Ranking CUR dla populacji SOT, perspektywa NFZ, horyzont dożywni

Perspektywa NFZ, horyzont dożywni							
SOT	JCV(+)				bez RSS		
	BSC	IFNB	GA	FNG(5)	NAT(5)	FNG(bl)	NAT(bl)
Koszty całkowite [PLN]	182 730	409 779	425 843	464 557	451 735	613 382	696 602
QALY	6,861	7,730	7,771	7,485	7,871	7,777	8,690
CER	26632,89	53014,16	54795,60	62061,27	57389,00	78871,86	80163,83
MIN CER	IFNB (60)	53014,16					
Perspektywa NFZ, horyzont dożywni							
SOT	JCV(-)				bez RSS		
	BSC	IFNB	GA	FNG(5)	NAT(5)	FNG(bl)	NAT(bl)
	26632,8925	53014,1615	54795,6028	62061,2702	57334,8783	78871,86385	80212,59429
Koszty całkowite [PLN]	182 730	409 779	425 843	464 557	451 947	613 382	698 654
QALY	6,861	7,730	7,771	7,485	7,883	7,777	8,710
CER	26632,89	53014,16	54795,60	62061,27	57334,88	78871,86	80212,59
MIN CER	IFNB (60)	53014,16					

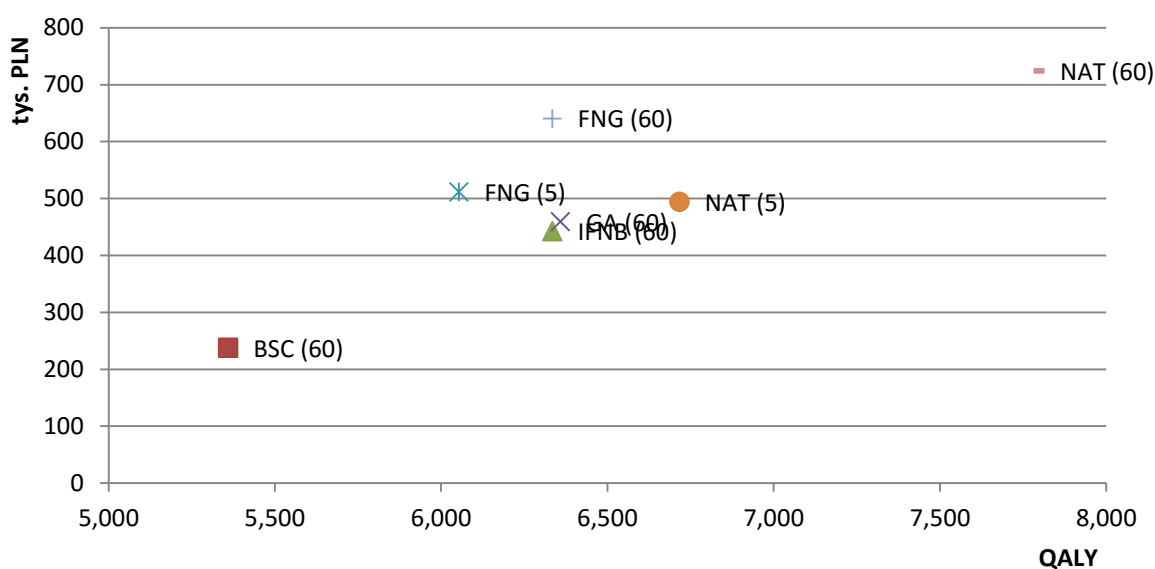
W każdej z rozpatrywanych populacji aktywną terapią (zatem z pominięciem BSC) o najniższym CER jest IFNB. Należy zaznaczyć, że BSC jest stosowane również w terapiach z aktywnym leczeniem, np. terapię oznaczoną GA należy rozumieć jako GA dodaną do BSC.

Tabela 93. Maksymalne UCZ zgodnie z art. 13 pkt. 3 ustawy o refundacji – NAT vs IFNB, perspektywa NFZ, horyzont dożywoćni [PLN]

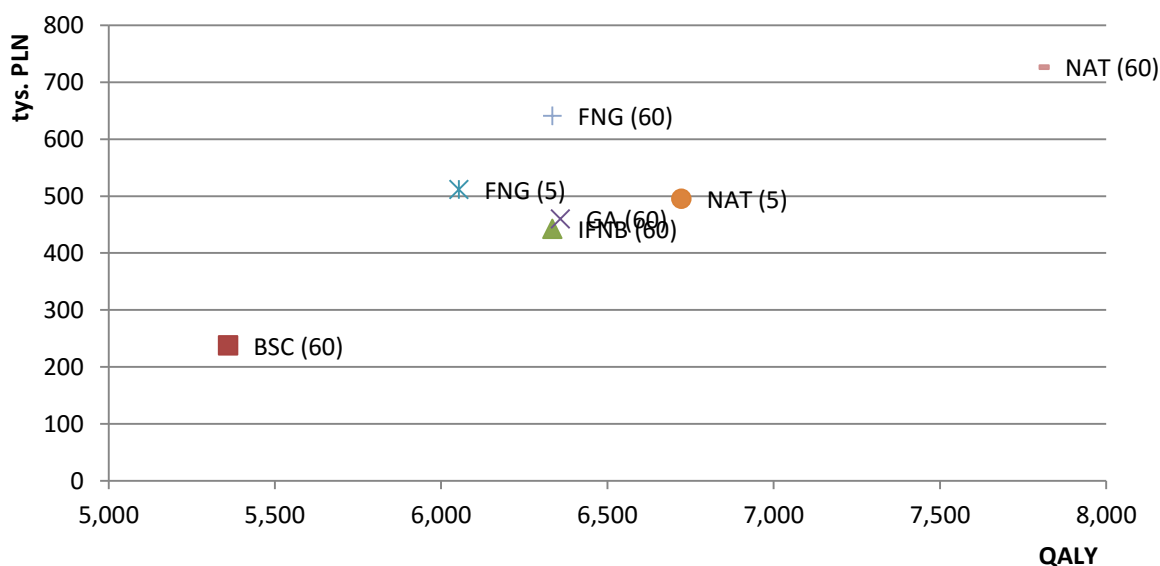
	RES	SOT
JCV(+)	2 991,61	2 954,60
JCV(-)	2 982,11	2 946,91

Maksymalne UCZ z perspektywy NFZ w horyzoncie dożywoćni, obliczone zgodnie z art. 13 pkt. 3 ustawy o refundacji względem IFNB wynoszą: 2 991,61 PLN w populacji RES JCV(+), 2 982,11 PLN w populacji RES JCV(-), 2 954,60 PLN w populacji SOT JCV(+) oraz 2 946,91 PLN w populacji SOT JCV(-). Powyższe ceny oszacowano przez zrównanie całkowitych kosztów terapii.

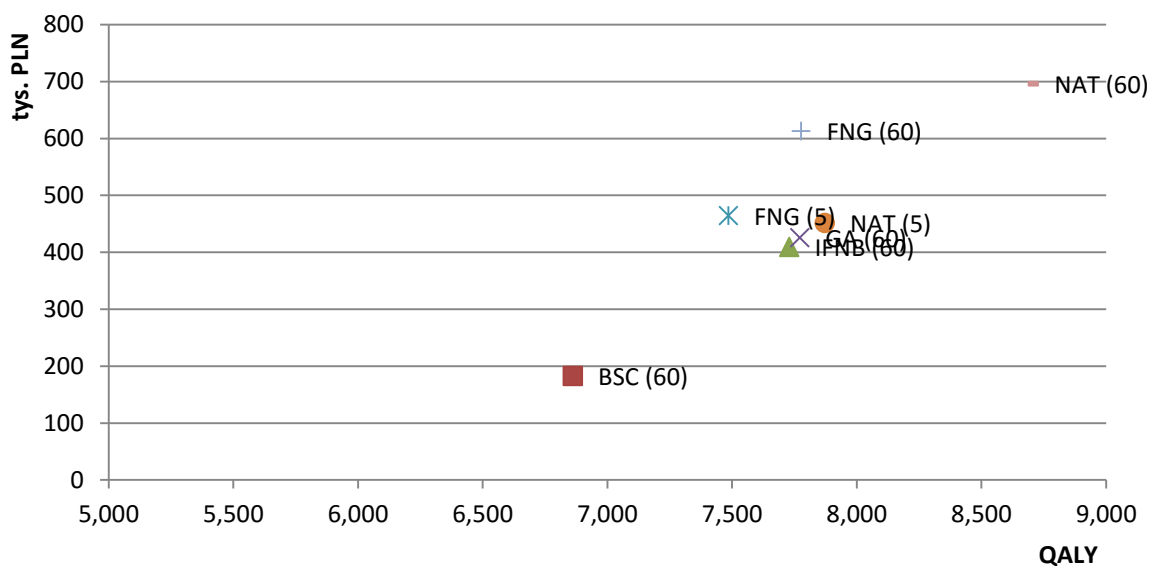
NAT wynosi [] PLN bez RSS i [] z RSS. Wnioskowana cena zbytu netto



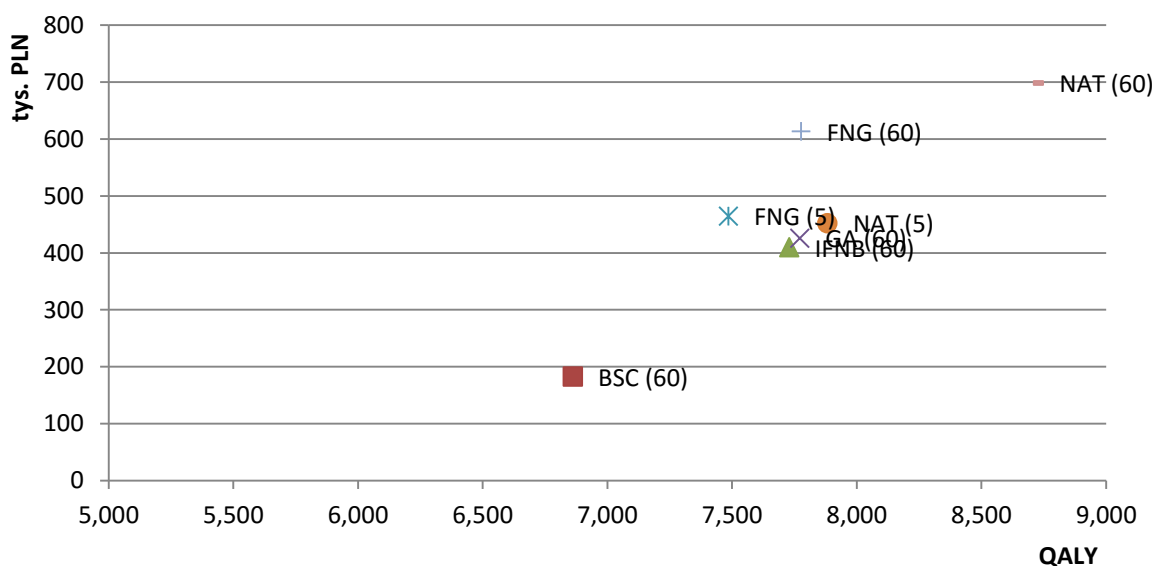
Rysunek 2. CER dla populacji RES JCV(+), bez RSS, perspektywa NFZ, horyzont dożywoćni



Rysunek 3. CER dla populacji RES JCV(-), bez RSS, perspektywa NFZ, horyzont dożywoćni



Rysunek 4. CER dla populacji SOT JCV(+), bez RSS, perspektywa NFZ, horyzont dożywnotni



Rysunek 5. CER dla populacji SOT JCV(+), bez RSS, perspektywa NFZ, horyzont dożywnotni

Analiza powyższych wykresów pozwala stwierdzić, że w każdej z rozpatrywanych populacji FNG jest zdominowany (gorszy i droższy) przez NAT(5). Natomiast FNG(5) jest zdominowany przez IFNB i GA.

W populacji RES IFNB i GA są zdominowane w sensie rozszerzonym przez kombinację terapii BSC i NAT. Jeśli 58% pacjentów otrzymywałoby BSC, a pozostali NAT(60), to taka terapia byłaby lepsza od IFNB przy takim samym koszcie. Podobnie jeśli 20% pacjentów otrzymywałoby BSC, a pozostali NAT(5), to taka terapia byłaby lepsza od IFNB przy takim samym koszcie. Odpowiednie odsetki wynoszą 54⁸ i 14% dla porównania GA vs NAT w kombinacji z BSC.

Z kolei w populacji SOT GA jest zdominowany w sensie rozszerzonym przez kombinację terapii BSC i NAT(5). Jeśli 10% pacjentów otrzymywałoby BSC, a pozostali NAT(5), to taka terapia byłaby lepsza od GA przy takim samym koszcie.

Przytoczone odsetki można rozumieć jako miarę nierównej dystrybucji, ponieważ takie odsetki pacjentów musiałyby otrzymać gorszą i tańszą BSC zamiast droższej i lepszej NAT, aby w efekcie osiągnąć wynik najefektywniejszy z perspektywy całego społeczeństwa.

⁸ 55% dla populacji JCV(-).

Horyzont 2-letni

Tabela 94. Ranking CUR dla populacji RES, perspektywa NFZ, horyzont 2-letni

Perspektywa NFZ, horyzont 2-letni					
RES	JCV(+)			bez RSS	
	BSC	IFNB	GA	FNG	NAT
Koszty całkowite [PLN]	15 932	78 540	88 971	153 781	138 953
QALY	1,255	1,226	1,275	1,299	1,324
CER	12690,62	64037,51	69782,65	118415,37	104977,24
MIN CER	IFNB (2) 64037,51				
Perspektywa NFZ, horyzont 2-letni					
RES	JCV(-)			bez RSS	
	BSC	IFNB	GA	FNG	NAT
Koszty całkowite [PLN]	15 932	78 540	88 971	153 781	138 949
QALY	1,255	1,226	1,275	1,299	1,324
CER	12690,62	64037,51	69782,65	118415,37	104967,44
MIN CER	IFNB (2) 64037,51				

Tabela 95. Ranking CUR dla populacji SOT, perspektywa NFZ, horyzont 2-letni

Perspektywa NFZ, horyzont 2-letni					
SOT	JCV(+)			bez RSS	
	BSC	IFNB	GA	FNG	NAT
Koszty całkowite [PLN]	10 855	74 180	84 697	150 001	136 549
QALY	1,293	1,255	1,304	1,326	1,333
CER	8397,93	59088,81	64963,99	113104,05	102423,61
MIN CER	IFNB (2) 59088,81				
Perspektywa NFZ, horyzont 2-letni					
SOT	JCV(-)			bez RSS	
	BSC	IFNB	GA	FNG	NAT
Koszty całkowite [PLN]	10 855	74 180	84 697	150 001	136 545
QALY	1,293	1,255	1,304	1,326	1,333
CER	8397,93	59088,81	64963,99	113104,05	102413,36
MIN CER	IFNB (2) 59088,81				

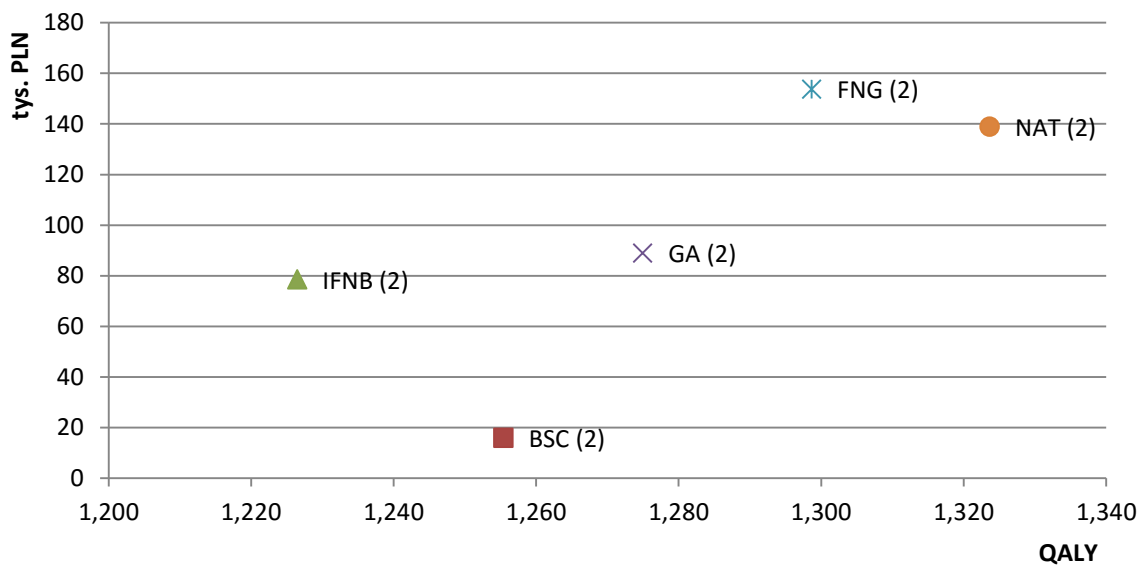
W każdej z rozpatrywanych populacji aktywną terapią (zatem z pominięciem BSC) o najniższym CER jest IFNB. Należy zaznaczyć, że BSC jest stosowane również w terapiach z aktywnym leczeniem, np. terapię oznaczoną GA należy rozumieć jako GA dodaną do BSC.

Tabela 96. Maksymalne UCZ zgodnie z art. 13 pkt. 3 ustawy o refundacji – NAT vs IFNB, perspektywa NFZ, horyzont 2-letni [PLN]

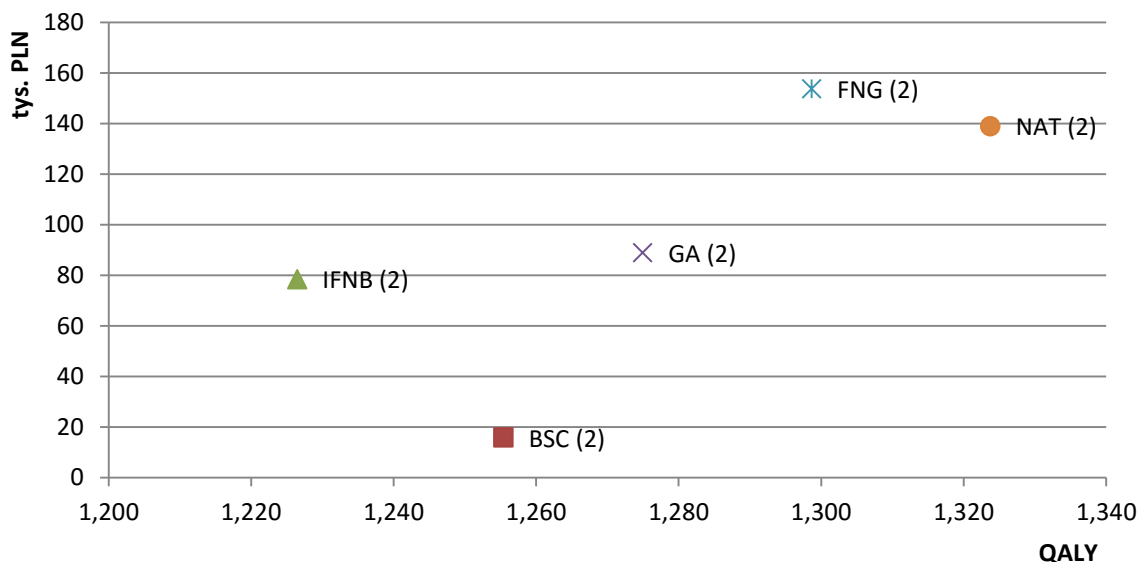
	RES	SOT
JCV(+)	3 300,50	3 182,48
JCV(-)	3 300,68	3 182,69

Maksymalne UCZ z perspektywy NFZ w horyzoncie dwuletnim, obliczone zgodnie z art. 13 pkt. 3 ustawy o refundacji względem IFNB wynoszą: 3 300,50 PLN w populacji RES JCV(+), 3 300,68 PLN w populacji RES JCV(-), 3 182,48 PLN w populacji SOT JCV(+) oraz 3 182,69 PLN w populacji SOT JCV(-). Powyższe ceny oszacowano przez zrównanie całkowitych kosztów terapii.

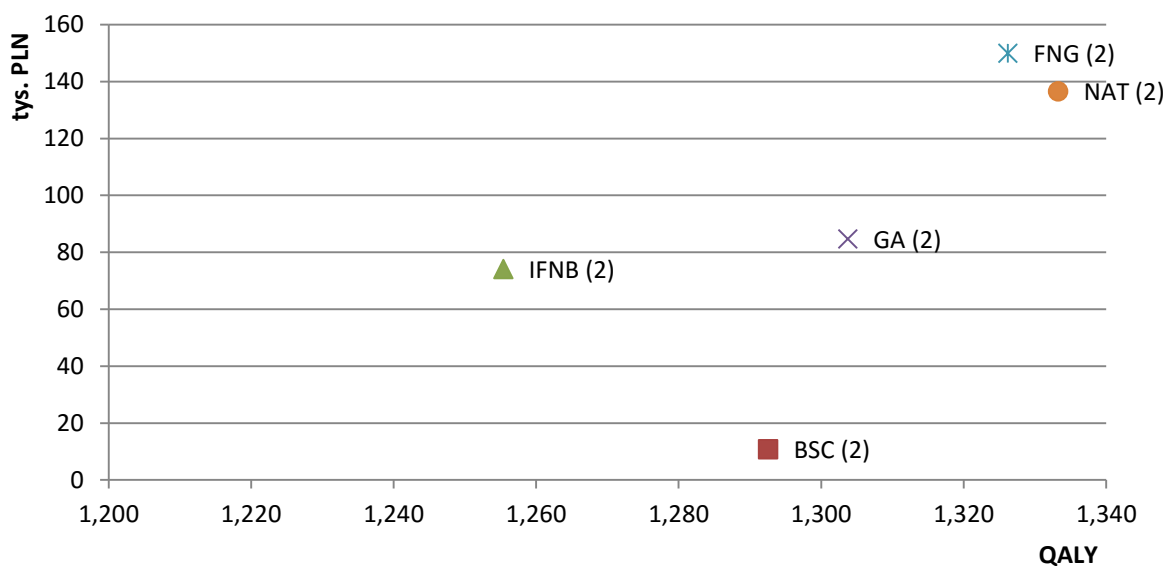
NAT wynosi [redacted] PLN bez RSS i [redacted] z RSS. Wnioskowana cena zbytu netto



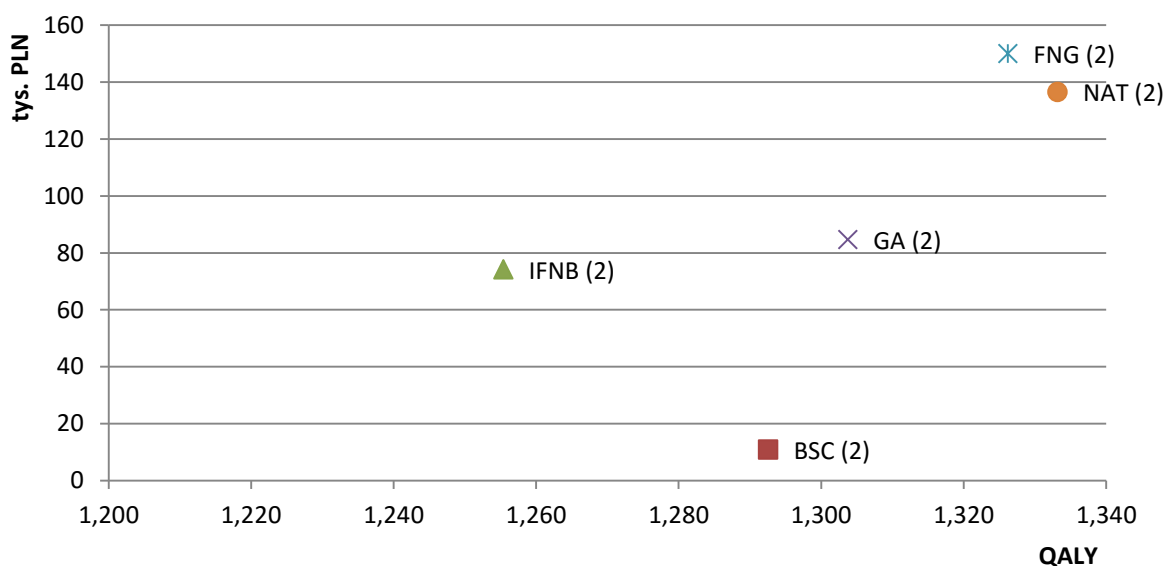
Rysunek 6. CER dla populacji RES JCV(+), bez RSS, perspektywa NFZ, horyzont 2-letni



Rysunek 7. CER dla populacji RES JCV(-), bez RSS, perspektywa NFZ, horyzont 2-letni



Rysunek 8. CER dla populacji SOT JCV(-), bez RSS, perspektywa NFZ, horyzont 2-letni



Rysunek 9. CER dla populacji SOT JCV(+), bez RSS, perspektywa NFZ, horyzont 2-letni

Analiza powyższych wykresów pozwala stwierdzić, że w każdej z rozpatrywanych populacji IFNB jest zdominowana (gorsza i droższa) przez BSC, a FNG jest zdominowany (gorszy i droższy) przez NAT. Dominacja BSC nad IFNB wynika ze spadku użyteczności związanej z terapią, który w krótkim, dwuletnim horyzoncie czasowym nie jest rekompensowany wpływ IFNB na progresję SM.

GA jest zdominowany w sensie rozszerzonym przez kombinację terapii BSC i NAT – jeśli 41% pacjentów otrzymywałoby BSC, a pozostali NAT to taka terapia byłaby lepsza od GA przy takim samym koszcie.

Współczynnik 0,41 czy 41% można rozumieć jako miarę nierównej dystrybucji, ponieważ taki odsetek pacjentów musiałby otrzymać gorszą i tańszą BSC zamiast droższej i lepszej NAT, aby w efekcie osiągnąć wynik najefektywniejszy z perspektywy całego społeczeństwa.

5.4. **Komentarz Agencji**

Wnioskodawca odnalazł 33 publikacje, w których oceniano opłacalność NAT w porównaniu z pozostałymi lekami modyfikującymi przebieg SM. W walidacji konwergencji wnioskodawca uwzględnił wyniki z 5 prac, w których raportowano odpowiednie wyniki QALY, tj. Campbell 2013, Graham 2007, Earnshaw 2009, Gani 2008 i NICE 2007. Wyniki analiz można uznać za wystarczająco zbieżne z przedstawionym przez wnioskodawcę modelem. Zaobserwowane różnice wnioskodawca wyjaśnia głównie odmiennymi wartościami użyteczności stanów zdrowia.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Według wnioskodawcy „Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) związanych z finansowaniem natalizumabu (preparat Tysabri) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) w warunkach polskich w przypadku zniesienia ograniczenia dotyczącego braku obecności przeciwciał anti-JCV u pacjenta oraz zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia w programie leczenia stwardnienia rozsianego. Obecnie czas leczenia jest ograniczony maksymalnie do 60 miesięcy (5 lat), także w przypadku pacjentów odpowiadających na leczenie.”

Populacja

Populacja docelowa analizy wpływu na budżet to „pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego z rozszerzeniem o pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV. W ramach populacji docelowej uwzględnieni są również pacjenci leczeni natalizumabem, którzy osiągnęli 5-letnie administracyjne ograniczenie czasu terapii.”

Perspektywa

- płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia;
- wspólna (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

5 lat (lata 2016-2020)

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (koszty leków oraz koszty diagnostyki i podania leków) oraz wydatki wynikające z niepełnosprawności, wystąpienia rzutów lub PML.

Kluczowe założenia

- kategoria odpłatności: bezpłatnie,
- kwalifikacja do grupy limitowej wnioskowanego leku: istniejąca grupa limitowa nr „1116.0, Natalizumab”,
- struktura i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu: założono, że w przypadku objęcia refundacją NAT we wnioskowanym programie lekowym (w scenariuszu nowym):
 - a. w populacji z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby (RES) bez obecności przeciwciał anti-JCV (JCV(-)) udziały w rynku nie ulegną zmianie względem scenariusza istniejącego (udział NAT: 51%, IFN β /GA: 49%),
 - b. w populacji RES z obecnością przeciwciał anti-JCV (JCV(+)) NAT przejmie 10% udziałów w rynku IFN β /GA, tak, że ostatecznie wyniosą one: NAT: 10%; IFN β /GA: 90%,
 - c. w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (SOT) JCV(-) udziały NAT i FNG nie ulegną zmianie względem scenariusza istniejącego (NAT: 82%; FNG: 18%),
 - d. w populacji SOT JCV(+) NAT przejmie 5% udziałów w rynku FNG, tak, że ostatecznie wyniosą one: NAT: 5%; FNG 95%.

W analizie wnioskodawcy rozważono dwa scenariusze:

- w ramach scenariusza istniejącego w analizie podstawowej założono finansowanie natalizumabu na obowiązujących obecnie warunkach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” dotyczących ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii do 5 lat oraz braku leczenia

osób z obecnością przeciwciał anti-JCV, przy pozostawieniu pozostałych warunków obowiązującego programu lekowego (w tym dotyczących warunków leczenia FNG) bez zmian,

- w ramach scenariusza nowego w analizie podstawowej założono zniesienie ograniczenia dotyczącego czasu trwania terapii natalizumabem oraz rozpoczęcie finansowania terapii natalizumabem w populacji z obecnością przeciwciał anti-JCV w ramach programu lekowego, przy pozostawieniu pozostałych warunków obowiązującego programu lekowego (w tym dotyczących leczenia FNG) bez zmian.

Wnioskodawca przedstawił także oszacowania wpływu na budżet w następujących wariantach analizy wrażliwości:

- wariant nieuwzględniający zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia NAT,
- wariant uwzględniający zniesienie administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia dla FNG,
- wariant nieuwzględniający rozszerzenia kryteriów refundacyjnych dla NAT o pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV,
- wariant uwzględniający finansowanie FNG w populacji RES,
- wariant uwzględniający możliwość rozpoczęcia terapii NAT po zakończeniu terapii FNG,
- wariant alternatywny prognozy zużycia leków immunomodulujących – prognoza w oparciu o dotychczasowy trend sprzedaży w Polsce:
 - ✓ wzrost sprzedaży dla IFN i GA jak w latach 2011-2014,
 - ✓ wzrost sprzedaży dla NAT i FNG jak w latach 2013-2014,
- wariant uwzględniający 100% udział sprzedaży refundowanej w całkowitej sprzedaży NAT i FNG,
- wariant uwzględniający koszty leków na podstawie danych NFZ.

Wybrane ograniczenia według 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 i programów lekowych w latach 2003-2015 (dane do czerwca 2015 roku) oraz o dane sprzedażowe z innych państw europejskich. Prognoza sprzedaży leków immunomodulujących przeprowadzona została przy założeniu, że średni wzrost sprzedaży w kolejnych latach będzie równy średniemu wzrostowi sprzedaży w wybranych krajach europejskich w latach 2008-2013. Jest to ponad dwukrotnie wyższe tempo wzrostu niż dotychczas obserwowane w Polsce, jednak zwiększanie dostępności terapii SM w ramach programów lekowych powinno poprawić sytuację chorych i skutkować wyższą sprzedażą leków.”
- „Prognoza zużycia natalizumabu i fingolimodu przeprowadzona została w oparciu o dane z innych państw europejskich. Ze względu na stosunkowo krótki okres refundacji w Polsce (27 miesięcy), wiarygodność prognozowanego zużycia leków jedynie na podstawie dotychczasowej sprzedaży w dłuższym horyzoncie byłaby znacząco ograniczona. Zwiększenie dostępności terapii w ramach programów lekowych dla SM będzie prawdopodobnie skutkować wyższym niż dotychczasowe tempem wzrostu sprzedaży NAT i FNG. Ze względu na brak możliwości bezpośredniego przełożenia czynników wpływających na zmianę dynamiki sprzedaży preparatów na SM na wyniki liczbowe, prognoza na podstawie innych państw wydaje się najbardziej wiarygodnym podejściem. Różnice w dostępie do świadczeń między poszczególnymi krajami mogą jednak sprawić, że rzeczywista sprzedaż będzie odbiegać od prognozowanej.”
- „W większości państw europejskich początki finansowania natalizumabu sięgają 2006-2008 roku, fingolimod natomiast finansowany jest od 2012-2013 roku. W Polsce finansowanie obu leków rozpoczęło niemal jednocześnie w 2013 roku (pół roku różnicy), co potencjalnie może skutkować inną dynamiką sprzedaży w Polsce w porównaniu z innymi państwami. Jednak ze względu na zbliżone wskazania rejestracyjne obydwu preparatów wydaje się, że aspekt ten nie powinien wpływać na sumaryczny udział pacjentów leczonych NAT i FNG w całkowitej sprzedaży leków immunomodulujących, a jedynie na udział terapii NAT i FNG w linii terapii, co w [AWB] jest modelowane bez uwzględnienia danych europejskich.”
- „W scenariuszu istniejącym założono, że udziały poszczególnych terapii będą stałe i będą utrzymywać się na poziomie z 2014 roku. Czas trwania refundacji NAT i FNG jest zbyt krótki, aby wiarygodnie prognozować dynamikę udziałów w dłuższym horyzoncie czasowym.”
- „W przypadku rozszerzenia finansowania NAT o populację pacjentów z przeciwciałami anti-JCV założono, że udziały natalizumabu będą na poziomie 5-10%. Brak jest wiarygodnych danych pozwalających na precyzyjne określenie tych udziałów. Przyjęcie niskiego udziału NAT względem droższej terapii FNG w przypadku bardziej licznej populacji SOT i konsekwentne przyjęcie niskiego odsetka w populacji RES może być uznane za podejście konserwatywne.”

- „Prognoza przyszłego zużycia interferonu beta i octanu glatirameru 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 roku 2014. Wyznaczenie kilkuletnich prognoz w oparciu o informacje o zużyciu tylko z jednego roku kalendarzowego obarczone jest znaczną niepewnością, jednak w kontekście dostępnych danych było to rozwiązanie najbardziej wiarygodne.”

„Nie jest (...) znana treść ewentualnych umów podziału ryzyka, trudno jest zatem ocenić, jaka będzie rzeczywista wartość refundacji dla poszczególnych preparatów.”

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Założenia wnioskodawcy w wersji podstawowej AWB:

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z Polski i przy uwzględnieniu wzrostowego trendu sprzedaży przyjętego na poziomie średniego trendu sprzedażowego w wybranych krajach Europy.

Założenia odnośnie do wyznaczenia trendu sprzedaży leków stosowanych w leczeniu SM:

1. Prognoza dotycząca średniego rocznego przyrostu liczby pacjentów leczonych na SM w Polsce oszacowana została na podstawie średniorocznej liczby pacjentów leczonych na SM w innych krajach Europy w przeliczeniu na 1 mln obywateli (z wykluczeniem krajów, gdzie PKB jest *per capita* jest ponad dwukrotnie większe niż w Polsce tj. w Norwegii, Szwecji i Szwajcarii). Oszacowany przez wnioskodawcę średnioroczny wzrost liczby pacjentów, jacy będą leczeni w kolejnych latach w ramach programu lekowego leczenia SM wyniósł 45,8 os./1 mln obywateli/rok.
2. Prognoza dotycząca średniego rocznego przyrostu liczby pacjentów leczonych FNG i NAT w Polsce oszacowana została na podstawie średniorocznej liczby pacjentów leczonych lekiem Tysabri w innych krajach Europy w przeliczeniu na 1 mln obywateli (z wykluczeniem krajów, gdzie PKB jest *per capita* jest ponad dwukrotnie większe niż w Polsce) - wartość ta wyniosła 14,6 os./1 mln obywateli/rok. Następnie wartość ta została pomniejszona o średnioroczną liczbę pacjentów RES z przeciwciałami anti-JCV, którą oszacowano na podstawie danych wnioskodawcy – 1,6 os./1 mln obywateli/rok (te osoby nie są obecnie objęte refundacją NAT w ramach istniejącego programu lekowego w Polsce). Ostatecznie, oszacowany przez wnioskodawcę średnioroczny wzrost liczby pacjentów, jacy będą leczeni w kolejnych latach NAT i FNG wyniósł 13 os./1 mln. obywateli/rok.

Udziały terapii w poszczególnych grupach pacjentów zostały określone na podstawie danych NFZ oraz danych i założeń marketingowych wnioskodawcy.

Omówienie założeń wnioskodawcy dla istniejącego i nowego scenariusza (szczegółowe dane w tabeli poniżej):

- w populacji z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby (RES) bez obecności przeciwciał anti-JCV założono, że udziały w rynku w scenariuszu nowym nie ulegną zmianie względem scenariusza istniejącego (udział NAT: 51%, IFN β /GA: 49%) – wartości te oszacowano na podstawie danych sprzedażowych wnioskodawcy dotyczących liczby pacjentów aktualnie leczonych NAT bez obecności przeciwciał anti-JCV i danych epidemiologicznych,
- w populacji RES z obecnością przeciwciał anti-JCV założono, że NAT przejmie 10% udziałów w rynku IFN β /GA, tak, że ostatecznie wyniosą one: NAT: 10%; IFN β /GA: 90% – wartości te są założeniem wnioskodawcy.
Niskie przejęcie rynku poprzez NAT, w opinii wnioskodawcy, jest uzasadnione większą liczbą ośrodków mających kontrakt na leczenie pacjentów w ramach programu lekowego z IFN β /GA niż w ramach programu lekowego z NAT oraz danymi sprzedażowymi wnioskodawcy dot. niewielkiego odsetka pacjentów z populacji RES z obecnością przeciwciał anti-JCV leczonych NAT,
- w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (SOT) bez obecności przeciwciał anti-JCV udziały NAT i FNG nie ulegną zmianie względem scenariusza istniejącego (NAT: 82%; FNG: 18%) – wartości te oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ, danych wnioskodawcy i danych epidemiologicznych,
- w populacji SOT z obecnością przeciwciał anti-JCV założono, że NAT przejmie 5% udziałów w rynku FNG, tak, że ostatecznie wyniosą one: NAT: 5%; FNG 95% – wartości te są założeniem wnioskodawcy. Wnioskodawca uznał, iż jest to „założenie konserwatywne, jako, że terapia NAT jest tańsza niż terapia FNG.”

Tabela 97. Założenia odnośnie aktualnych i przyszłych udziałów w rynku

Populacja	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
RES JCV(-)	IFNβ/GA: 49% FNG: 0%* NAT: 51%	IFNβ/GA: 49% FNG: 0%* NAT: 51%
RES JCV(+)	IFNβ/GA: 100% FNG: 0%* NAT: 0%*	IFNβ/GA: 90% FNG: 0%* NAT: 10%
SOT JCV(-)	IFNβ/GA: 0%* FNG: 18% NAT: 82%	IFNβ/GA: 0%* FNG: 18% NAT: 82%
SOT JCV(+)	IFNβ/GA: 0%* FNG: 100% NAT: 0%*	IFNβ/GA: 0%* FNG: 95% NAT: 5%

*lek nierefundowany w danej populacji

Koszty i źródła danych kosztowych

W AWB wnioskodawcy uwzględniono koszty leków pochodzące z aktualnego na dzień złożenia wniosku Obwieszczenia MZ. Dla leku Tysabri w wariantcie z RSS uwzględniono zapisy RSS. Koszty diagnostyki i podania leków oszacowano na podstawie Zarządzeń NFZ. Koszty rzutów choroby, koszty wynikające z niesprawności pacjentów i związane z PML przyjęto jak w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 98. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Liczebność populacji
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1553 os./rok
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	250*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	1 rok: 396 2 rok: 586 3 rok: 775 4 rok: 963 5 rok: 1151

* wnioskodawca nie przedstawił precyzyjnej wartości, podał, że „obecnie liczba ta przekracza 250 pacjentów”.

Wg komunikatu DGL NFZ zamieszczonego na stronie http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat_dgl.6854.html w styczniu 2016 r. sprzedano 223 opakowania leku Tysabri.

Tabela 99. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ bez RSS				
	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Scenariusz istniejący					
Koszty wnioskowanego leku [zł]					
Koszty pozostałych leków [zł]					
Koszty podania, diagnostyki oraz wydatki wynikające z niepełnosprawności, wystąpienia rzutów lub PML [zł]					
Koszty łączne [zł]	581 015 528	693 017 081	797 702 195	892 171 889	987 502 732
Scenariusz nowy					
Koszty wnioskowanego leku [zł]					
Koszty pozostałych leków [zł]					

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ bez RSS				
	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Koszty podania, diagnostyki oraz wydatki wynikające z niepełnosprawności, wystąpienia rzutów lub PML [zł]					
Koszty łączne [zł]	581 044 307	693 089 333	799 517 346	902 074 061	1 003 493 128
Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku [zł]					
Koszty pozostałych leków [zł]					
Koszty podania, diagnostyki oraz wydatki wynikające z niepełnosprawności, wystąpienia rzutów lub PML [zł]					
Koszty łączne [zł]	28 779	72 252	1 815 151	9 902 172	15 990 396

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Tysabri w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie od 28,8 tys. zł w 1 roku analizy do 16,0 mln zł w 5 roku analizy w wariantcie bez RSS.

Przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka w

zaś w kolejnych latach analizy

Wnioskodawca przedstawił także wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) i są one przedstawione na str. 35-42 AWB. Pacjent partycypuje jedynie w kategorii „kosztów wynikających z niepełnosprawności, wystąpienia rzutów lub PML” i jedynie w tej kategorii kosztów odnotowano różnice pomiędzy perspektywą płatnika publicznego a wspólną. Różnica w łącznych kosztach inkrementalnych pomiędzy perspektywą wspólną a płatnika publicznego wyniosła w zależności od rozpatrywanego roku analizy od ok. -145 zł w pierwszym roku do 30 136 zł w 5 roku horyzontu analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 100. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Patrz rozdz. 6.3.1 Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca uzasadnił wybór 5-letniego horyzontu czasowego (lata 2016-2020) następująco: „Natalizumab jest finansowany ze środków publicznych od lipca 2013 roku, zatem pierwsi pacjenci zaczną przerywać leczenie w lipcu 2018 roku, zatem w celu uwzględnienia wpływu ewentualnego zniesienia 5-letniego ograniczenia czasu terapii na wydatki płatnika konieczne jest rozważenie horyzontu dłuższego niż 2 lata.” Wybór takiego horyzontu czasowego w opinii analityków Agencji jest zasadny.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Na dzień złożenia wniosku był dostępny bardziej aktualny komunikat NFZ DGL z dnia 23.10.2015 r. (dane o liczbie zrefundowanych opakowaniach leków) opublikowany na http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun- kat-dgl.6768.html obejmujący okres od stycznia do lipca 2015 r., natomiast autorzy analizy oparli się na komunikacie obejmującym okres od stycznia do czerwca 2015 r. Pozostałe założenia (ceny, limity, poziomy odpłatności, wycena punktowa i wartość punktów) są aktualne na dzień złożenia wniosku (należy dodać, iż na Obwieszczeniu MZ obowiązującym od dnia 1 listopada 2015 r. pojawiła się druga, tańsza prezentacja leku Copaxone, tj. Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml - data złożenia wniosku to 30 października 2015 r.). Z danych przedstawionych w komunikacie DGL NFZ wynika, iż w styczniu 2016 r. tę prezentację stosowało ok. 6% pacjentów leczonych Copaxone.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Uwagi do założenia wnioskodawcy odnośnie do przejścia udziałów wnioskowanego leku w populacji SOT JCV(+) i RES JCV(+) opisano w rozdz. 6.3.1 Ocena modelu wnioskodawcy
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane w postaci komunikatów DGL udostępniane na stronach internetowych NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Zadeklarowana we wniosku roczna wiekość dostaw w przypadku objęcia leku refundacją to 5800 op. w 1 roku i 7400 op. w 2 roku. Wynikająca z przeprowadzonego przez wnioskodawcę modelowania prognozowana liczba zrefundowanych opakowań leku w 1 i 2 roku nieznacznie odbiega od tych wartości i wynosi 5170 i 7643.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane wydłużenie czasu terapii natalizumabem w ramach programu lekowego oraz zniesienie warunku dotyczącego braku obecności przeciwciał anti-JCV nie wpływa na zmianę warunków kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej, w ramach której jest on aktualnie finansowany.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości, w ramach których testowano wpływ na budżet płatnika publicznego zmiany kilku założeń i parametrów (testowane założenia i parametry opisano w rozdz. 6.3.1 Ocena modelu wnioskodawcy).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza wskazanymi ograniczeniami/wątpliwościami w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu.

Komentarz analityków Agencji do założeń przyjętych w AWB:

1. Istotnym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest oparcie prognoz dotyczących liczby pacjentów o dane nieopublikowane oraz nieprzekazanie wykorzystywanych źródeł do Agencji, co skutkowało brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych,
2. Prognoza dotycząca średniego rocznego przyrostu liczby pacjentów leczonych FNG i NAT w Polsce oszacowana została na podstawie średniorocznych danych sprzedażowych dotyczących liczby pacjentów leczonych lekiem Tysabri w innych krajach Europy i pomniejszona o średnioroczną liczbę pacjentów RES z przeciwciałami anti-JCV (te osoby nie są obecnie objęte refundacją NAT w ramach istniejącego programu lekowego). W opinii analityków Agencji taka prognoza obarczona jest ryzykiem niedoszacowania, wynikającym z nieuwzględnienia FNG (wnioskodawca tłumaczy to następująco: „Uzyskane dane

sprzedażowe nie pozwalają na oszacowanie wielkości sprzedaży fingolimodu w kolejnych latach od rozpoczęcia refundacji – w niektórych państwach (Czechy) sprzedaż fingolimodu raportowana była po 40 miesiącach od rozpoczęcia refundacji natalizumabu, jednak nie jest jasne czy była to sprzedaż refundowana. W konsekwencji brak jest możliwości oszacowania wielkości łącznej sprzedaży refundowanej dla natalizumabu i fingolimodu w horyzoncie przekraczającym 40 miesięcy od momentu rozpoczęcia refundacji natalizumabu”,

- Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały oparte m.in. o dane niepublikowane, dotyczące liczby pacjentów w innych krajach Europy stosujących leki w leczeniu SM (w tym NAT i FNG) oraz o założenia marketingowe wnioskodawcy dotyczące wielkości przejęcia rynku przez NAT w przypadku objęcia go refundacją w ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji RES i SOT z obecnością przeciwciał anti-JCV. Oparcie tych oszacowań o dane niepublikowane oraz nieprzekazanie wykorzystywanych źródeł do Agencji skutkowało brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych. Uwagi analityków Agencji do założeń marketingowych wnioskodawcy opisano w punkcie poniżej.
3. Przejęcie rynku – założenia marketingowe wnioskodawcy:
- ✓ w populacji RES z obecnością przeciwciał anti-JCV założono, że NAT przejmie 10% udziałów w rynku IFN β /GA, tak, że ostatecznie wyniosą one: NAT: 10%; IFN β /GA: 90% – wartości te są założeniem wnioskodawcy. Niskie przejęcie rynku poprzez NAT, w opinii wnioskodawcy, jest uzasadnione większą liczbą ośrodków mających kontrakt na leczenie pacjentów w ramach programu lekowego z IFN β /GA niż w ramach programu lekowego z NAT oraz danymi sprzedażowymi wnioskodawcy dot. niewielkiego odsetka pacjentów z populacji RES z obecnością przeciwciał anti-JCV leczonych NAT. W ramach analizy wrażliwości testowano także wariant zakładający brak finansowania NAT w populacji RES JCV(+), co oznacza, że w scenariuszu nowym 100% udziałów w rynku w tej populacji należeć będzie do IFN β /GA oraz wariant zakładający, że FNG będzie finansowany w populacji RES, a NAT w RES JCV(+), przez co łączne udziały w rynku FNG/NAT w populacji RES JCV(+) wyniosą 40%, zaś IFN β /GA - 60%.
W opinii analityków Agencji w analizie podstawowej, zakładającej brak finansowania FNG w populacji RES, założony 10% udział NAT w rynku w scenariuszu nowym przy 90% udziale IFN β /GA jest bardzo niski, nawet przy uwzględnieniu mniejszej liczby jednostek mających kontrakt na realizację programu lekowego z NAT. W opinii analityków Agencji, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, większy odsetek pacjentów mógłby być leczony NAT – lekiem dedykowanym dla populacji RES niż IFN β /GA. W ramach obliczeń własnych Agencji testowano 50% udział NAT w populacji RES JCV(+). Przyjęta 50% wysokość udziału jest arbitralna i niepewna, a oszacowania mają jedynie charakter orientacyjny,
 - ✓ w populacji SOT z obecnością przeciwciał anti-JCV NAT przejmie 5% udziałów w rynku FNG, tak, że ostatecznie wyniosą one: NAT: 5%; FNG 95% – wartości te są założeniem wnioskodawcy. Wnioskodawca uznał, iż jest to „założenie konserwatywne, jako, że terapia NAT jest tańsza niż terapia FNG.” Analitycy Agencji zgadzają się z taką argumentacją wnioskodawcy.
4. Przeprowadzona analiza wrażliwości zakładała m.in. warianty uwzględniające zmianę refundacji FNG w ramach programu lekowego, takie jak: zniesienie administracyjnego ograniczenia czasu trwania FNG czy rozpoczęcie finansowania FNG w populacji RES. W opinii analityków są to warianty bardzo prawdopodobne (FNG wg ChPL Gilenya jest wskazany m.in. w leczeniu SM w populacji RES), dodatkowo istnieje prawdopodobieństwo, że podmiot odpowiedzialny dla produktu Gilenya, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Tysabri, także złoży wniosek refundacyjny dot. zniesienia czasu trwania terapii FNG w ramach programu lekowego.
Przeprowadzone analizy wrażliwości nie uwzględniały jednak wariantu, w którym dla FNG zostanie zniesione ograniczenie czasu leczenia w ramach programu lekowego z jednoczesnym finansowaniem FNG w populacji RES, dlatego analitycy Agencji w ramach obliczeń własnych przeprowadzili takie oszacowania jako kolejny wariant analizy wrażliwości (wymagało to zmian w modelu). Należy podkreślić, że jednoczesne przyjęcie obu założeń jest obciążone znaczną niepewnością a przeprowadzone oszacowania mają jedynie charakter orientacyjny,
5. Po dacie złożenia wniosku, weszło w życie nowe obwieszczenie MZ (Obwieszczenie MZ na dzień 1 listopada 2016 r.), zgodnie z którym w ramach programu leczenia SM z IFN β /GA finansowany ze środków publicznych jest octan glatirameru (Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 amp.-strz.po 1 ml), przy czym w opinii analityków Agencji zmiana ta nie wpływa w istotny sposób na wyniki AWB, stąd odstąpiono od przedstawienia obliczeń własnych w tym zakresie.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego (NFZ), wyniki analiz wrażliwości z perspektywy wspólnej są przedstawione na str.45-47 AWB wnioskodawcy.

Tabela 101. Wyniki analiz wrażliwości w perspektywie NFZ bez RSS [całkowite koszty inkrementalne]

Wariant analizy wrażliwości	Perspektywa NFZ bez RSS [mln zł]				
	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Analiza podstawowa	0,0	0,1	1,8	9,9	16,0
Brak zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia NAT	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1
Zniesienie administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia FNG	0,0	0,1	7,4	25,0	41,6
Nieuwzględnienie rozszerzenia kryteriów refundacyjnych dla NAT o pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anty-JCV	0,0	0,0	1,7	9,8	15,9
Finansowanie FNG w populacji RES	0,7	2,0	4,9	14,0	21,1
Możliwość rozpoczęcia terapii NAT po zakończeniu terapii FNG	0,0	0,1	6,7	23,2	38,6
Prognoza zużycia terapii immunomodulujących w oparciu o dotychczasowy trend sprzedaży	0,1	0,2	2,0	10,2	16,4
100% udział sprzedaży refundowanej w całkowitej sprzedaży NAT i FNG	0,0	0,0	1,9	10,9	16,6
Koszty leków na podstawie danych DGL NFZ	0,3	0,7	2,8	11,3	17,8

Wyniki analiz wrażliwości wskazują, że największy wpływ na budżet płatnika publicznego będzie miał miejsce w wariantach uwzględniających:

- zniesienie administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia FNG (wzrost wydatków do 41,6 mln zł bez RSS, w 5 roku horyzontu czasowego),
- możliwość rozpoczęcia terapii NAT po zakończeniu terapii FNG (wzrost wydatków do 38,6 mln zł bez RSS, w 5 roku horyzontu czasowego).

Najmniejszy wpływ na budżet płatnika publicznego będzie miał miejsce w wariantach uwzględniających brak zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia NAT (wzrost wydatków do 0,1 mln bez RSS, w 5 roku horyzontu czasowego).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji wykonali oszacowania, w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości w 5 wariantach, w których dokonano następujących założeń:

- przyjęto koszt leków na podstawie danych NFZ (które uznano za bardziej prawdopodobne niż przyjęte w analizie podstawowej wnioskodawcy koszty leków wynikające z Obwieszczenia MZ, gdyż potencjalnie uwzględniają zawarte instrumenty podziału ryzyka dla innych leków finansowanych w ramach programów lekowych leczenia SM) – wszystkie warianty,
- założono, że podmiot odpowiedzialny dla leku Gilenya (FNG) również złoży wniosek refundacyjny, w którym:

- ✓ będzie wnioskował o zniesienie ograniczenia czasu leczenia FNG w ramach programu lekowego przy czym FNG nie będzie finansowany w populacji RES - wariant 1,
 - ✓ będzie wnioskował o finansowanie FNG w populacji RES (co jest prawdopodobne ze względu na wskazania zarejestrowane leku Gilenya), przy czym FNG będzie finansowany jedynie przez 5 lat, natomiast pacjent będzie miał możliwość zmiany leku na NAT po 5 latach terapii FNG – wariant 2,
 - ✓ będzie wnioskował o finansowanie FNG w populacji RES, przy czym FNG będzie finansowany jedynie przez 5 lat i pacjent nie będzie miał możliwość zmiany leku na NAT po 5 latach terapii FNG – wariant 3,
 - ✓ będzie wnioskował o zniesienie ograniczenia czasu leczenia FNG w ramach programu lekowego oraz o finansowanie FNG w populacji RES – wariant 4 (wymagało to zmian w strukturze modelu, oszacowania mają jedynie charakter orientacyjny,)
- założono udział sprzedaży refundowanej w całkowitej sprzedaży NAT i FNG na poziomie 100% – wariant 1, 2, 3 i 4,
 - testowano 50% udział NAT w populacji RES JCV(+) przy 50% udziale IFNβ/GA – wariant 5. Przyjęta 50% wysokość udziału jest arbitralna i niepewna, a oszacowania mają jedynie charakter orientacyjny,

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki oszacowań.

Tabela 102. Wyniki analiz wrażliwości w perspektywie NFZ bez RSS [redacted], koszty inkrementalne, obliczenia Agencji

Wariant	Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ bez RSS [redacted]				
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
1	Koszty wnioskowanego leku [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty łączne [zł]	259 311	720 942	8 175 350	26 179 640	40 609 997
2	Koszty wnioskowanego leku [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty łączne [zł]	954 513	2 616 378	11 526 307	31 140 334	47 078 685
3	Koszty wnioskowanego leku [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty łączne [zł]	954 513	2 616 378	6 061 459	16 447 560	23 521 819
4	Koszty wnioskowanego leku [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty łączne [zł]	256 622	709 553	8 150 473	26 137 191	40 546 520
5	Koszty wnioskowanego leku [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty łączne [zł]	1 042 512	2 886 247	6 331 953	16 030 627	23 645 231

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Tysabri w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie od 28,8 tys. zł w 1 roku analizy do 16,0 mln zł w 5 roku analizy w wariantcie bez RSS. Przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka [redacted]

[redacted] zaś w kolejnych latach analizy wykazano [redacted]

Głównym ograniczeniem wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest oparcie

prognoz dotyczących liczby pacjentów o dane nieopublikowane oraz nieprzekazanie wykorzystywanych źródeł do Agencji, co skutkowało brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet refundacji Tysabri w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) w warunkach polskich w przypadku zniesienia ograniczenia dotyczącego braku obecności przeciwciał anti-JCV u pacjenta oraz zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia w programie leczenia stwardnienia rozsianego.

W analizie przedstawiono rozwiązania, których wprowadzenie w latach 2016–2020 spowoduje oszczędności w ramach budżetu na refundację pozwalające pokryć koszty refundacji wnioskowanej terapii.

Źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją natalizumabu stanowić będzie proponowana przez podmiot odpowiedzialny umowa podziału ryzyka (RSS) oraz zmiana sposobu wyznaczania limitu finansowania w grupie limitowej 139.0.

Wyniki

Pozytywna decyzja o refundacji Tysabri w przypadku zniesienia ograniczenia dotyczącego braku obecności przeciwciał anti-JCV u pacjenta oraz zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia w programie leczenia stwardnienia rozsianego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w ramach budżetu na refundację leków w pierwszych latach finansowania. Wzrost wydatków na refundację w tym okresie bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka oszacowany został na 0,0 mln zł w roku 2016, 0,1 mln zł w 2017 roku, 1,7 mln zł w 2018 roku, 9,1 mln zł w 2019 roku i 14,6 mln zł w 2020 roku. Całkowity wzrost wydatków na refundację leków w latach 2016–2020 wyniesie **25,4 mln zł**.

W przypadku uwzględnienia proponowanej przez podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka, prognozowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego związane z refundacją leków

Zmiana sposobu wyznaczania limitu finansowania w grupie limitowej 139.0 może skutkować uwolnieniem środków w wysokości **17,4 mln zł** w okresie 2016–2020.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 103. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
[redacted] b)	Dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru; Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. 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 tym w poprzednim roku.	Kryteria kwalifikacji do programu nieco różnią się od kryteriów określonych w ChPL.
[redacted]	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 kwalifikacji do programu nieco różnią się od kryteriów określonych w ChPL. Dodatkowo, w punkcie 7.4 nie określono przedziału czasowego w jakim rzuty mają się pojawić, w ChPL pojawia się taka informacja (w ciągu jednego roku).
<p>5. Monitorowanie leczenia</p> <p>5) w przypadku podejrzenia PML badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC, badanie rezonansu magnetycznego bez i po podaniu kontrastu;</p> <p>6) Powtarzanie testu u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anti- JCV co 6 miesięcy.</p> <p>6. Specjalne środki ostrożności:</p> <p>5) W celu oszacowania ryzyka przed lub w trakcie leczenia natalizumabem, badanie na obecność przeciwciał anti-JCV może dostarczyć wspierających informacji. Przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem wymagane jest niedawne badanie MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co roku w celu aktualizacji obrazu odniesienia. Należy regularnie monitorować pacjentów.</p> <p>6) Po 2 latach należy ponownie poinformować pacjenta o zagrożeniach związanych z leczeniem natalizumabem. Pacjenci włączeni do programu muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza kontynuacji leczenia. Potwierdzenie otrzymania kopii formularza i karty ostrzegawczej pacjenta pozostaje w dokumentacji medycznej. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML. Lekarz powinien ocenić pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję</p>	<p><u>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)</u></p> <p>Następujące czynniki ryzyka są związane z podwyższonym ryzykiem PML.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecność przeciwciał anti-JCV. • Czas trwania leczenia, szczególnie dłużej niż 2 lata. Po 2 latach wszystkich pacjentów należy ponownie poinformować o ryzyku wystąpienia PML związanym z leczeniem produktem TYSABRI. • Stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI. <p>[...] Pacjenci, u których ryzyko ocenia się jako duże, tylko wtedy mogą kontynuować leczenie produktem TYSABRI, jeżeli korzyści przeważają nad ryzykiem.</p> <p><u>Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV</u></p> <p>U pacjentów z niskim wskaźnikiem przeciwciał, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, zaleca się po dwóch latach leczenia powtarzanie testu co 6 miesięcy.</p> <p><u>Przesiewowe badania MRI w kierunku PML</u></p> <p>W przypadku pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał 	<p>W najnowszej wersji ChPL dla leku Tysabri w odróżnieniu od projektu programu lekowego, uściślono czynniki ryzyka wystąpienia PML i wskazano na konieczność oceny korzyści i ryzyka leczenia. Badanie na obecność przeciwciał zaleca się również pacjentom z niskim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV. Zaleca się rozważenie wykonania przesiewowych badań MRI z zastosowaniem skróconej sekwencji nawet co 3-6 miesięcy.</p>

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p>neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne.</p>	<p>anty-JCV oraz stosujący leczenie produktem TYSABRI od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne), lub • pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anty-JCV, leczeni produktem TYSABRI od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.</p>	

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tysabri we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20 kwietnia przy zastosowaniu słów kluczowych: natalizumab i Tysabri. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Australijski PBAC wydał pozytywną rekomendację dla natalizumabu w leczeniu RRMS (nie wyodrębniano grupy RES i SOT). Francuski HAS wydał pozytywną rekomendację zarówno w grupie RES jak i SOT. Brytyjski NICE wydał pozytywną rekomendację dla grupy RES, natomiast negatywną dla SOT. Szkocki SMC wydał w roku 2007 pozytywną rekomendację dla grupy RES, natomiast negatywną w roku 2006 dla SOT (po niepowodzeniu terapią IFN). Z uwagi na brak złożenia wniosku w 2014 roku, SMC wydał negatywną rekomendację dla populacji SOT po niepowodzeniu terapii octanem glatirameru. Kanadyjski CADTH wydał pozytywną rekomendację dla natalizumabu w RRMS w zbliżonych do opisywanych w analizie wnioskodawcy grupach RES i SOT (w rekomendacji mowa jest jedynie o istotnym wzroście liczby zmian T2-zależnych, podczas gdy w programie lekowym mowa jest o więcej niż dwóch nowych zmianach w sekwencji T2).

Tabela 104. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Tysabri

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2007	Leczenie wstępne lub kontynuacja leczenia pacjentów w wieku ≥ 18 lat z klinicznie potwierdzonym RRMS	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> wysoki ale akceptowalny poziom ICER w porównaniu do IFN-beta-1b. PBAC uznał, iż istnieje wysoka kliniczna potrzeba stosowania natalizumabu i jego stosowanie przynosi istotne korzyści w porównaniu do terapii IFN w zakresie wskaźnika rzutów (wzięto pod uwagę niepewność wynikającą z porównań pośrednich oraz różnic pomiędzy populacją badania i metodyką badania)
HAS 2007 (podtrzymana w 2012)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci po niepowodzeniu terapią IFN-beta. Pacjenci powinni mieć co najmniej 1 rzut w poprzednim roku w trakcie leczenia i mieć co najmniej 9 hiperintensywnych T2-zależnych zmian w czaszkowym MRI lub co najmniej 1 zmianę po wzmocnieniu gadolinem. lub 2. Pacjenci z typem RES RRMS definiowanym jako wystąpienie 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu 1 roku i co najmniej 1 zmianą ulegającą wzmocnieniu gadolinem w mózgowym MRI lub istotnym wzroście liczby T2-zależnych zmian w porównaniu do poprzedniego badania MRI. <p>Ograniczeni wynika z kwestii bezpieczeństwa: reakcje nadwrażliwości,</p>	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> korzystne wyniki badań AFFIRM i SENTINEL (badania włączone do analizy wnioskodawcy)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	infekcje oportunistyczne, szczególnie PML, potencjalne ryzyko wystąpienia nowotworów.	
NICE 2007	Leczenie postaci RES RRMS (RES definiowany jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność ciągu roku i 1 lub więcej zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI lub istotny wzrost zmian T2-zależnych w porównaniu do poprzedniego wyniku MRI). Pacjenci przyjmujący obecnie natalizumab, a którym nie rekomenduje się podawania tego leku, powinni mieć możliwość kontynuacji terapii do momentu decyzji lekarza o zaprzestaniu terapii.	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Komitet uznał, iż natalizumab jest skuteczny klinicznie w grupie RES w porównaniu do placebo, IFN-beta i octanu glatirameru oraz iż wykazuje się efektywnością kosztową w tej populacji. Komitet nie stwierdził skuteczności klinicznej jak również nie wykazał efektywności kosztowej dla natalizumabu w grupie SOT.
SMC 2014	Wysoce aktywna RRMS u pacjentów w wieku 18 lat i więcej z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia GA	Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> Brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.
SMC 2007	Wysoce aktywna postać RRMS: pacjenci z RES RRMS (RES definiowany jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność ciągu roku i 1 lub więcej zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI lub istotny wzrost zmian T2-zależnych w porównaniu do poprzedniego wyniku MRI)	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> w analizie post-hoc subpopulacji z głównego badania klinicznego, obejmującej pacjentów z RES RRMS, stwierdzono znaczącą redukcję w rocznym wskaźniku rzutów oraz prawdopodobieństwie utrwalonej progresji niesprawności w porównaniu do placebo w ciągu 2 lat.
SMC 2006	Wysoce aktywna postać RRMS: pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo terapii IFN-beta oraz u pacjentów z RES RRMS.	Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> w analizie subpopulacji głównego badania klinicznego, obejmującej pacjentów z RES RRMS, nastąpiło istotna redukcja rocznego wskaźnika rzutów u pacjentów leczonych natalizumabem w porównaniu do placebo. Dodatkowo, 2-letnia utrwalona progresja niepełnosprawności była istotnie mniej prawdopodobna w przypadku pacjentów przyjmujących natalizumab w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jednocześnie wskazano na niepewność co do oszacowań kosztów QALY.
CADTH 2009	Pacjenci z MS zdiagnozowani na bazie aktualnych kryteriów klinicznych oraz wyników badania MRI. Ponadto pacjenci muszą spełniać następujące kryteria: 1. Niepowodzenie terapią co najmniej dwoma LMPCh, przeciwwskazanie lub brak tolerancji na taką terapię; 2. Istotny wzrost w T2-zależnych zmianach w porównaniu do poprzedniego wyniku MRI lub minimum 1 zmiana widoczna po wzmocnieniu gadolinem; 3. 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu ostatniego roku.	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Komisja zatwierdziła analizę subpopulacji pacjentów z RRMS, którzy mieli co najmniej 2 rzuty powodujące niesprawność w ciągu roku. Pacjenci ci mieli również znaczący wzrost liczby zmian T2-zależnych w porównaniu do poprzedniego badania MRI lub co najmniej 1 zmianę po wzmocnieniu gadolinem w czaszkowym MRI. Leczenie natalizumabem powodowało mniejszy odsetek rzutów w porównaniu do placebo po 2 latach. Komisja uznała ograniczenia analizy tej subpopulacji. Stwierdzono brak wystarczających dowodów na korzyści z leczenia u pacjentów uprzednio poddanych leczeniu, jako, że u większości pacjentów z badania nie stwierdzono niepowodzenia uprzedniego leczenia. Komisja dostrzega niebezpieczeństwo związane ze stosowaniem natalizumabu (np. PML), jednakże dostrzega potrzebę wprowadzania innych opcji terapeutycznych u pacjentów z ostrym RRMS, którzy mieli niepowodzenie leczenia innymi lekami i u których dochodzi do kumulacji niesprawności. W analizie CUA przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny wartość ICUR wyniosła \$68,600 w porównaniu do braku terapii.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 105. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Refundacja dla 1 Grupy Pacjentów zgodnie ze wskazaniami EMA oraz indywidualna refundacja dla 2 grupy pacjentów zgodnie ze wskazaniami EMA	NIE
Belgia	100%	Zgodnie ze wskazaniami EMA jednak dalej ograniczona do pacjentów z oceną poniżej lub równej 6,5 w skali EDSS	NIE
Bulgaria	100%	Wskazania EMA. Refundacja w oparciu o budżet indywidualny / szpitalny	NIE
Chorwacja	100%	Wskazania EMA. Refundacja w oparciu o budżet indywidualny / szpitalny	NIE
Cypr	100%	Wskazania EMA	NIE
Czechy	100%	Zgodnie ze wskazaniami EMA jednak istnieją ograniczenia dla 1 Grupy Pacjentów: przynajmniej dwa rzuty w ciągu 1 roku lub 3 rzuty w ciągu 2 lat	NIE
Dania	100%	Wskazania EMA	NIE
Estonia	100%	Wskazania EMA. Refundacja tylko w wybranych ośrodkach	NIE
Finlandia	100%	Wskazania EMA	NIE
Francja	100%	Wskazania EMA	NIE
Grecja	100%	Wskazania EMA	NIE
Hiszpania	100%	Wskazania EMA	NIE
Holandia	100%	Refundacja dla 1 grupy pacjentów zgodnie ze wskazaniami EMA	NIE
Irlandia	100%	Wskazania EMA	NIE
Islandia	100%	Wskazania EMA	NIE
Liechtenstein	100%	Wskazania EMA	NIE
Litwa	100%	Wskazania EMA. Refundacja w oparciu o budżet indywidualny	NIE
Luksemburg	100%	Wskazania EMA	NIE
Łotwa	100%	Wskazania EMA. Refundacja w oparciu o budżet indywidualny / szpitalny	NIE
Malta	100%	Wskazania EMA	NIE
Niemcy	100%	Wskazania EMA	NIE
Norwegia	100%	Wskazania EMA	NIE
Portugalia	100%	Wskazania EMA	NIE
Rumunia	100%	Wskazania EMA. Refundacja w oparciu o budżet indywidualny / szpitalny	NIE
Słowacja	100%	Wskazania EMA	NIE
Słowenia	100%	Wskazania EMA	NIE
Szwajcaria	100%	Wskazania EMA	NIE
Szwecja	100%	Wskazania EMA	NIE
Węgry	100%	Wskazania EMA	NIE
Wielka Brytania	100%	Refundacja dla 2 Grupy pacjentów zgodnie ze wskazaniami EMA	NIE
Włochy	100%	Wskazania EMA, ale istnieją ograniczenia dot. 1 Grupy Pacjentów dla pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV: przynajmniej 2 rzuty choroby w ostatnim roku lub 1 rzut powodujący częściowe inwalidztwo (ocena 2 lub wyżej w skali EDSS)	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tysabri jest finansowany w 31 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi we wszystkich krajach 100 %. W większości krajów finansowanie Tysabri jest ograniczone do wskazań rejestracyjnych wg EMA. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, jednak ze względu na konflikt interesu nie zostały one dopuszczone do dalszych prac analitycznych.

Tabela 106. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. Finansowania ze środków publicznych
dr n. med. Sławomir Wawrzyniak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Tak. Lek o najwyższej skuteczności w przypadku pacjentów z dużą aktywnością choroby (RRMS). Zahamowanie postępu choroby, aktywności, to zahamowanie postępu niesprawności chorego.	Powinna być finansowana	Uważam za sztuczny okres 1 roku obserwacji chorego, u którego obserwujemy aktywność choroby mimo leczenia IFNB lub GA. Naraża to na narastanie niesprawności u chorego, której w chwili włączenia leczenia skuteczniejszego nie można odwrócić.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Wystąpiono o opinię do 2 organizacji reprezentujących pacjentów. Otrzymano 2 odpowiedzi, poniżej przedstawiono 1 opinię, ponieważ druga ze względu na konflikt interesu nie została dopuszczona do dalszych prac analitycznych.



Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych

Obecnie proponowany program różni się od wcześniejszego możliwością korzystania z leczenia przez osoby z dodatnim wynikiem badania na przeciwciała anty-JVC. Jest to korzystne dla pacjentów, którzy mają agresywną postać sm, lub u których leczenie pierwszej linii okazało się nieskuteczne a którzy nie mogą być leczeni fingolimodem. Obecnie nie ma dla nich właściwie żadnej opcji terapeutycznej, a szybko postępująca choroba i niesprawność stanowi ogromne zagrożenie dla ich życia.

Zapis oceny ryzyka w programie jest zgodny z zaleceniami EMA:

<http://www-old.urpl.gov.pl/aktualnosci/informacja-z-dnia-17-03-2016-r-w-sprawie-zalecen-ema-majacych-na-celu-zminimalizowanie-ryzyka-wystapienia-zakazenia-mozgu-pml-w-trakcie-stosowania-lek>

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002476.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Reasumując proponowane zmiany są zgodne z wytycznymi EMA oraz potrzebami pacjentów. Nie zwiększą znacząco grupy docelowej, ale dadzą szansę tym chorym, którzy nie mają żadnej możliwości leczenia.

Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych

brak

Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym nader ostrożnie podchodzą do nowych leków, o ile mają one niebezpieczne dla życia działania niepożądane. Mają dużą świadomość zagrożenia PML przy stosowaniu Tysabri, dlatego nie należy przypuszczać, że będą chcieli korzystać z tego preparatu w chwili, gdy będzie możliwość stosowania innego preparatu.

Jednak niewielka grupa chorych o agresywnym postaci choroby obecnie nie może stosować żadnego leku. Dla nich obecna propozycja rozszerzenia programu może być bardzo korzystnym rozwiązaniem. Rozszerzenie kontroli MRI przy stosowaniu Tysabri, zgodnie ze wskazaniami EMA, powinno zapewnić im bezpieczeństwo.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.03.2016 r., znak PLR.4600.2993.2015.3.BR (data wpływu do AOTMiT 22.03.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab):

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

Wnioskowane wskazanie dotyczy rozszerzenia obecnego programu lekowego o włączenie natalizumabu jako opcji leczenia szybko rozwijającej się, ciężkiej, ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego u chorych z dodatnim mianem JCV oraz zniesienia ograniczenia czasu leczenia w programie do 60 miesięcy.

Natalizumab w obecnej formie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” dostępny jest jedynie u chorych z JCV (-) rzutowo-remisyjnej postaci SM (RRMS) i maksymalnie do 60 miesięcy.

Wskazanie zawarte we wniosku jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym według aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Tysabri (natalizumab).

Wnioskowana zmiana w programie lekowym nie ma wpływu na zmianę kwalifikacji leku do grupy limitowej. Lek Tysabri będzie pozostawał w dotychczasowej grupie limitowej tj. 1116.0 – natalizumab.

Lek będzie refundowany w ramach programu lekowego, dlatego będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie.

Wraz z wnioskiem refundacyjnym Agencja otrzymała komplet analiz HTA w przedmiotowym temacie. Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznanym etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Postać agresywna (RES – rapidly evolving severe multiple sclerosis) - rozpoznaje się u pacjentów wcześniej nieleczonych, 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.

Populacja nieodpowiadająca na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby za pomocą interferonu beta lub octanu glatirameru (SOT - Suboptimal Therapy Group) - brak odpowiedzi na pełen, przynajmniej roczny cykl leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. 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 tymi w poprzednim roku.

Według danych Wnioskodawcy, opartych na publikacji Kułakowska 2010 u co najmniej 13,2% pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym wystąpiły 2 lub więcej rzuty choroby. Warunki konieczne związane z występowaniem zmian w rezonansie są z dużym prawdopodobieństwem spełnione przez większość pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym (zgodnie z kryteriami McDonald). Uwzględniając fakt, że chorobowość SM wynosi ok. 40 tys. osób, a także, że odsetek osób z postacią rzutowo-remisyjną wynosi co najmniej 70% oznaczałoby to, że wskazanie dla zastosowania natalizumabu miałyby co najmniej ok. 3,5 tysięcy osób.

Alternatywne technologie medyczne

W terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM zalecane postępowanie obejmuje głównie podanie w I linii leczenia substancji czynnych o charakterze immunomodulującym: IFNB-1a, IFNB-1b lub octan glatirameru, które zgodnie z najnowszymi wytycznymi mogą być stosowane zamiennie (terapię można rozpocząć od leczenia GA lub IFNB). W przypadku wystąpienia nietolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć inne metody terapii, np. leczenie natalizumabem (II linia leczenia).

U pacjentów z wysoką aktywnością choroby rekomendowany jest głównie natalizumab. Poza natalizumabem wymienianym przez wszystkie organizacje, część z nich wskazuje również na fingolimod oraz alemtuzumab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Porównanie bezpośrednie

Wyniki analizy skuteczności dla 2-letniego horyzontu czasowego wskazują na istotną statystycznie przewagę NAT nad PLC obserwowaną w **populacji ogólnej**, a także w subpopulacjach **RES** oraz **SOT** (terapia skojarzona z IFNB) odnośnie:

- zmniejszenia częstości wystąpienia rzutów SM ogółem,
- zmniejszenia częstości rzutów wymagających sterydów,
- zwiększenia odsetka pacjentów wolnych od rzutów SM,
- redukcji szansy wystąpienia utrwalonej progresji niesprawności (w populacji ogólnej i populacji RES),
- zwiększenia szansy utrwalonej poprawy stopnia niesprawności (w populacji ogólnej i populacji RES).

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. Kliniczna i radiologiczna poprawa przebiegu SM manifestowała się znamienne statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów osiągających całkowity zanik objawów choroby aktywnej w grupie NAT w porównaniu z grupą PLC.

W populacji pacjentów **JCV (+)** wyniki analizy skuteczności dla 2-letniego horyzontu czasowego wskazują na istotną statystycznie przewagę NAT nad PLC odnośnie:

- zmniejszenia rocznej częstości rzutów ogółem,
- zmniejszenia odsetka pacjentów z rzutem SM,
- redukcji szansy wystąpienia utrwalonej progresji niesprawności dla progresji utrwalonej przez 12 tyg. oraz dla progresji utrwalonej przez 24 tyg.

Stosowanie NAT zamiast PLC w populacji pacjentów JCV (+) wiąże się również z istotną statystycznie redukcją wystąpienia nowych i/lub powiększających się zmian demielinizacyjnych widocznych w obrazach MRI.

Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim metodą MTC dla populacji ogólnej wykazano, że całkowita roczna częstość rzutów SM była znamienne statystycznie niższa u pacjentów stosujących NAT niż u chorych otrzymujących FNG w populacji ogólnej i w populacji RES.

W porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w odniesieniu do odsetka pacjentów z utrwaloną progresją niesprawności, przy czym nasilenie stopnia niesprawności wyrażone całkowitą średnią zmianą wyniku w skali EDSS było istotnie statystycznie niższe u pacjentów stosujących NAT niż u pacjentów leczonych FNG, i nie różniło się znamienne statystycznie od terapii IFNB i GA.

Dostępne dane z analiz retrospektywnych (*post hoc*) oraz z badań obserwacyjnych wskazują, że wzajemne zależności pomiędzy skutecznością NAT i komparatorów obserwowane w porównaniu pośrednim dla populacji ogólnej, będą również występować w subpopulacjach SOT i RES, a także w subpopulacji JCV (+).

Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż terapia NAT trwająca ≥ 5 lat:

- pozwala uzyskać istotną statystycznie redukcję częstości rzutów względem wartości początkowych (1,99 vs 0,31, $p < 0,0001$),
 - największą redukcję obserwuje się w 1 i 2 roku terapii,
 - częstość rzutów utrzymuje się na stałym poziomie w kolejnych latach terapii,
 - roczny wskaźnik rzutów w grupie kontynuującej terapię NAT przez okres ≥ 60 mies. w porównaniu do grupy przerywającej leczenie wcześniej wynosił odpowiednio 0,03 vs 0,18 po 72 mies. w badaniu Prosperini 2005 i 0,11 vs 0,21 w badaniu STRATA MS, ocena istotności statystycznej różnic była nie możliwa ze względu na brak danych dotyczących odchylenia standardowego wyników
 - roczny wskaźnik rzutów był istotnie statystycznie wyższy w grupie rozpoczynającej terapię NAT później (grupa PLC i/lub LMPCh w badaniach RCT) w porównaniu do grupy stale przyjmującej NAT (0,19 vs 0,13, $p < 0,001$);
- pozwala na stabilizację stopnia niesprawności w przebiegu choroby wg EDSS:
 - średni wynik EDSS w kolejnych latach utrzymywał się na stałym poziomie,
 - poprawę stopnia niesprawności raportowano częściej u pacjentów kontynuujących terapię w porównaniu do chorych, którzy przerwali terapię (HR = 3,13 [1,32; 7,69]),
 - pogorszenie niesprawności raportowano rzadziej u pacjentów kontynuujących terapię w porównaniu do chorych, którzy przerwali terapię (HR = 0,42 [0,23; 0,79]).

Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż terapia FNG trwająca ≥ 5 lat:

- pozwala utrzymać średnią roczną częstość rzutów SM na podobnym poziomie,
- zapobiega wystąpieniu rzutów SM u niemal 70% pacjentów,
- pozwala na stabilizację stopnia niesprawności wg EDSS:
 - średni wynik EDSS w kolejnych latach terapii utrzymywał się na podobnym poziomie,
 - ok. 80% pacjentów pozostało wolnych od utrwalonej progresji niesprawności.

Analiza bezpieczeństwa

W porównaniu bezpośrednim nie wykazano różnic pomiędzy NAT a PLC 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 oraz infekcji skóry.

W porównaniu pośrednim metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów doświadczających działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych wiążących się z koniecznością przerwania terapii, jak również odsetka pacjentów utraconych z badania z jakiegokolwiek przyczyny, jak również z powodu AEs.

W badaniach obserwacyjnych ciężkie działania niepożądane raportowano u 8% pacjentów w badaniu TOP (mediana okresu obserwacji: 26 mies. i 19% w badaniu STRATA MS (okres obserwacji wynosił 72 mies.), podczas gdy w badaniach randomizowanych AFFIRM i SENTINEL w 2-letnim horyzoncie czasowym występowały odpowiednio u 19% i 18% pacjentów. Do najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały infekcje.

Zgony

Z danych przedstawionych przez autorów publikacji głównej badania AFFIRM wynika, że w trakcie dwuletniego okresu interwencji zmarło dwóch pacjentów (0,32%) – w obu przypadkach byli to chorzy z grupy leczonej natalizumabem. Wykluczono związek obu zgonów z otrzymywaną terapią. Zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji jeden pacjent zmarł z powodu nawrotu choroby nowotworowej, której pierwsze symptomy zdiagnozowano w momencie otrzymania pierwszej dawki leku, drugi pacjent zmarł z powodu zatrucia alkoholowego.

Łącznie w badaniu SENTINEL zmarło dwóch pacjentów (0,34%), w obu przypadkach z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu IFNB. Z informacji przedstawionych przez autorów badania wynika iż jeden z pacjentów zmarł z przyczyn sercowych (niemiarowość zatokowa oraz szmery w sercu stwierdzone w wywiadzie). Przyczyn zgonu drugiego z pacjentów nie wyjaśniono, podano jedynie informację, że pacjent uskarżał się na silny ból i zażywał opioidowe środki przeciwbólowe.

Tysabri jest objęty dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa ze strony EMA.

Zgodnie z informacjami z ChPL produktu Tysabri do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących zdarzeń niepożądanych należą: zakażenie dróg moczowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, pokrzywka, ból głowy, zawroty głowy, wymioty, nudności, bóle stawów, dreszcze, gorączka, zmęczenie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Populacja JCV(-) RES

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NAT w miejsce wybranych komparatorów wiąże się z QALYG w zakresie od 0,88 do 1,26 oraz różnicą kosztów w zakresie od [] do 231 580 PLN. Oszacowany ICUR znajduje się w zakresie od [] do 214 963 PLN/QALYG, a dla jednego ze scenariuszy NAT jest interwencją dominującą.

Najniższa oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 3 631 PLN. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Populacja JCV(-) SOT

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NAT w miejsce wybranych komparatorów wiąże się z QALYG w zakresie od 0,83 do 1,22 oraz różnicą kosztów w zakresie od [] do 246 707 PLN. Oszacowany ICUR znajduje się w zakresie od 34 697 do 295 126 PLN/QALYG, a dla trzech scenariuszy NAT jest interwencją dominującą.

Najniższa oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 2 598 PLN. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Populacja JCV(+) RES

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NAT w miejsce wybranych komparatorów wiąże się z QALYG w zakresie od 1,11 do 1,24 oraz różnicą kosztów w zakresie od [] do 188 853 PLN. Oszacowany ICUR znajduje się w zakresie od [] do 151 731 PLN/QALYG.

Najniższa oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 5 540 PLN. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Populacja JCV(+) SOT

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NAT w miejsce wybranych komparatorów wiąże się z QALYG w zakresie od 0,91 do 1,20 oraz różnicą kosztów w zakresie od [] do 232 044 PLN. Oszacowany ICUR znajduje się w zakresie od 36 788 do 192 686 PLN/QALYG, a dla trzech scenariuszy NAT jest interwencją dominującą.

Najniższa oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁹, o którym mowa w art.

⁹ 125 955 PLN/QALYG

12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 5 011 PLN. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki miało przyjęcie alternatywnych wartości RR dla progresji niepełnosprawności, wartości użyteczności za Fisk 2005 oraz kosztów leków na podstawie wartości refundacji. Przyjęcie minimalnego RR dotyczącego progresji niepełnosprawności dla komparatorów lub maksymalnych RR dla NAT skutkuje zdominowaniem NAT.

Należy zaznaczyć, że w analizie probabilistycznej odsetek symulacji, w których NAT jest zdominowany (droższy i gorszy) sięga nawet 25% (dla porównania z GA + NAT (5)).

Art. 13 ustawy o refundacji

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących bezpośrednio przewagi NAT nad refundowanymi komparatorami. **Zachodzą zatem okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.**

Maksymalne UCZ z perspektywy NFZ w horyzoncie dożywotnim, obliczone zgodnie z art. 13 pkt. 3 ustawy o refundacji względem IFNB wynoszą: 2 991,61 PLN w populacji RES JCV(+), 2 982,11 PLN w populacji RES JCV(-), 2 954,60 PLN w populacji SOT JCV(+) oraz 2 946,91 PLN w populacji SOT JCV(-). Powyższe ceny oszacowano przez zrównanie całkowitych kosztów terapii.

Wnioskowana cena zbytu netto NAT wynosi [redacted] PLN bez RSS i [redacted] z RSS.

Porównanie CER w horyzoncie dożywotnim – perspektywa NFZ, bez RSS

W każdej z rozpatrywanych populacji aktywną terapią (zatem z pominięciem BSC) o najniższym CER jest IFNB. W każdej z rozpatrywanych populacji FNG jest zdominowany (gorszy i droższy) przez NAT(5). Natomiast FNG(5) jest zdominowany przez IFNB i GA.

W populacji RES IFNB i GA są zdominowane w sensie rozszerzonym przez kombinację terapii BSC i NAT. Jeśli 58% pacjentów otrzymywałoby BSC, a pozostali NAT(60), to taka terapia byłaby lepsza od IFNB przy takim samym koszcie. Podobnie jeśli 20% pacjentów otrzymywałoby BSC, a pozostali NAT(5), to taka terapia byłaby lepsza od IFNB przy takim samym koszcie. Odpowiednie odsetki wynoszą 54¹⁰ i 14% dla porównania GA vs NAT w kombinacji z BSC.

Z kolei w populacji SOT GA jest zdominowany w sensie rozszerzonym przez kombinację terapii BSC i NAT(5). Jeśli 10% pacjentów otrzymywałoby BSC, a pozostali NAT(5), to taka terapia byłaby lepsza od GA przy takim samym koszcie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Tysabri w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie od 28,8 tys. zł w 1 roku analizy do 16,0 mln zł w 5 roku analizy w wariancie bez RSS.

Przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka w 1 i 2 roku analizy wykazano [redacted] zaś w kolejnych latach analizy [redacted]

Pacjent partycypuje jedynie w kategorii „kosztów wynikających z niepełnosprawności, wystąpienia rzutów lub PML” i jedynie w tej kategorii kosztów odnotowano różnice pomiędzy perspektywą płatnika publicznego a wspólną. Różnica w łącznych kosztach inkrementalnych pomiędzy perspektywą wspólną a płatnika publicznego wyniosła w zależności od rozpatrywanego roku analizy od ok. -145 zł w pierwszym roku do 30 136 zł w 5 roku horyzontu analizy.

¹⁰ 55% dla populacji JCV(-).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zwrócono uwagę na kilka drobnych różnic między programem lekowym a ChPL.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Australijski PBAC wydał pozytywną rekomendację dla natalizumabu w leczeniu RRMS (nie wyodrębniano grupy RES i SOT). Francuski HAS wydał pozytywną rekomendację zarówno w grupie RES jak i SOT. Brytyjski NICE wydał pozytywną rekomendację dla grupy RES, natomiast negatywną dla SOT. Szkocki SMC wydał w roku 2007 pozytywną rekomendację dla grupy RES, natomiast negatywną w roku 2006 dla SOT (po niepowodzeniu terapią IFN). Z uwagi na brak złożenia wniosku w 2014 roku, SMC wydał negatywną rekomendację dla populacji SOT po niepowodzeniu terapia octanem glatirameru. Kanadyjski CADTH wydał pozytywną rekomendację dla natalizumabu w RRMS w zbliżonych do opisywanych w analizie wnioskodawcy grupach RES i SOT (w rekomendacji mowa jest jedynie o istotnym wzroście liczby zmian T2-zależnych, podczas gdy w programie lekowym mowa jest o więcej niż dwóch nowych zmianach w sekwencji T2).

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Del Santo 2012 Del Santo F, Maratea D, Fadda V, i in. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012; 68(4):441–448.
- Hadjigeorgiou 2013 Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, i in. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2013; 38(6):433–439.
- Lanzillo 2013 Lanzillo R, Bonavita S, Quarantelli M, i in. Natalizumab is effective in multiple sclerosis patients switching from other disease modifying therapies in clinical practice. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2013; 34(4):521–528.
- Prosperini 2012 Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, i in. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012; 18(1):64–71.
- Río 2012 Río J, Tintoré M, Sastre-Garriga J, i in. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2012; 19(6):899–904.
- Shirani 2012 Shirani, A., Zhao, Y., Karim, M.E., Evans, C., Kingwell, E., Kop, M.L. van der, Oger, J., Gustafson, P., Petkau, J., Tremlett, H., 2012. Association Between Use of Interferon Beta and Progression of Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA* 308, 247–256.
- Tramacere 2015 Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, i in. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 9:CD011381.
- AFFIRM Lublin FD, Cutter G, Giovannoni G, i in. Natalizumab reduces relapse clinical severity and improves relapse recovery in MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014; 3(6):705–711.
- Balcer L, Zhang A, Pace A. Evaluation of a multiple sclerosis (MS) disease progression composite (EXPANDED disability status scale [EDSS], Ms functional composite [msfc], and lowcontrast letter acuity [LCA]). *European journal of neurology*. 2011; 18:260.
- Havrdoва E, Galetta S, Giovannoni G. Effects of natalizumab treatment on freedom from disease activity by baseline characteristic in AFFIRM. P519. Effects of natalizumab treatment on freedom from disease activity by baseline characteristic in AFFIRM. P519. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; październik 2013; Kopenhaga, Dania. .
- Havrdoва E, Bates D, Galetta S. Effects of natalizumab treatment on freedom from disease activity by baseline characteristics in AFFIRM. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11):209–210.
- Dong Q, Rudick R, Paes P. Natalizumab decreases progression of disability in RRMS patients as measured by the composite EDSS-Plus in AFFIRM. P113. Natalizumab decreases progression of disability in RRMS patients as measured by the composite EDSS-Plus in AFFIRM. P113. 2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting; wrzesień 2014; Boston, USA. .
- Hotermans C, Subramanyam M, Pace A. Natalizumab efficacy is unaffected by baseline anti-jcv antibody status. P894. Natalizumab efficacy is unaffected by baseline anti-jcv antibody status. P894. 21st Meeting of the European Neurological Society; maj 2011; Lizbona, Portugalia. .
- Hotermans C, Subramanyam M, Pace A. Natalizumab efficacy is unaffected by baseline anti-JCV antibody status. *Journal of Neurology*. 2011; 258:S255.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, i in. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(9):899–910.
- Miller DH, Soon D, Fernando KT, i in. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*. 2007; 68(17):1390–1401.
- Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, i in. 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. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011; 17(8):970–979.
- Giovannoni G, Munschauer F, O'Connor P. Natalizumab improves physical disability in patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2009; 256:S124.
- Balcer L, Zhang A, Hyde R. Evaluation of a multiple sclerosis disease progression composite in AFFIRM patients. *Journal of Neurology*. 2011; 258:s150.
- Kappos L, Rudick R, Polman CH. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course, regardless of baseline disease activity. *Journal of Neurology*. 2010; 257:s22–23.
- Havrdoва E, Galetta S, Hutchinson M, i in. 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. *The Lancet. Neurology*. 2009; 8(3):254–260.
- Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, i in. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *Journal of Neurology*. 2012; 259(5):898–905.
- Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, i in. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *Journal of Neurology*. 2009; 256(3):405–415.

- Rudick RA, Miller D, Hass S, i in. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Annals of Neurology*. 2007; 62(4):335–346.
- Kieseier B, Putzki N, Bates D. The effects of natalizumab therapy on quality of life outcome in multiple sclerosis patients with non-highly active disease. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15:S246.
- Kieseier B, Putzki N, Bates D. Natalizumab improves quality-of-life Outcomes in patients with highly active multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2009; 256:s124–s125.
- Munschauer F, Giovannoni G, O'Connor P. Effects of natalizumab treatment on sustained improvement in physical disability and quality of life in patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*. 2009; 285:s109.
- Raport FDA. Medical Review - Natalizumab. (2004).
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab.cfm.
- Raport FDA. Statistical Review - Natalizumab. (2004).
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab_Statr.pdf.
- Raport EMEA. Tysabri: EPAR - Scientific Discussion (2006).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf.
- SENTINEL Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, i in. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *Journal of Neurology*. 2009; 256(3):405–415.
- Rudick RA, Miller D, Hass S, i in. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Annals of Neurology*. 2007; 62(4):335–346.
- Kieseier B, Putzki N, Bates D. Natalizumab improves quality-of-life Outcomes in patients with highly active multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2009; 256:s124–s125.
- Raport FDA. Medical Review - Natalizumab. (2004).
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab.cfm.
- Raport FDA. Statistical Review - Natalizumab. (2004).
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab_Statr.pdf.
- Raport EMEA. Tysabri: EPAR - Scientific Discussion (2006).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, i in. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(9):911–923.
- Radue E-W, Stuart WH, Calabresi PA, i in. Natalizumab plus interferon beta-1a reduces lesion formation in relapsing multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 292(1-2):28–35.
- IFNB MS Zhao GJ, Koopmans RA, Li DK, i in. Effect of interferon beta-1b in MS: assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group. *Neurology*. 2000; 54(1):200–206.
- Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1995; 45(7):1277–1285.
- Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b: experience during the first three years. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1996; 47(4):889–894.
- Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993; 43(4):662–667.
- IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology*. 2001; 57(12 Suppl 5):S3–9.
- Paty D. Interferon-β-1b (βseron) is effective in relapsing-remitting MS. II. MRI evaluation of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993; 43:1440.
- MSCRG Simon JH, Jacobs LD, Campion M, i in. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Annals of Neurology*. 1998; 43(1):79–87.
- Jacobs L, Rudick R, Simon J. Extended observations on MS patients treated with IM interferon-beta1a (Avonex): implications for modern MS trials and therapeutics. *Journal of Neuroimmunology*. 2000; 107(2):167–173.
- Rudick RA, Fisher E, Lee JC, i in. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*. 1999; 53(8):1698–1704.
- Rudick RA, Cookfair DL, Simonian NA, i in. Cerebrospinal fluid abnormalities in a phase III trial of Avonex (IFNbeta-1a) for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Journal of Neuroimmunology*. 1999; 93(1-2):8–14.
- Simon JH, Lull J, Jacobs LD, i in. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta-1a. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*. 2000; 55(2):185–192.
- Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, i in. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology*. 1997; 49(2):358–363.
- PRISMS Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998; 352(9139):1498–1504.
- Francis GS, Rice GPA, Alsop JC, i in. Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies

- in PRISMS. *Neurology*. 2005; 65(1):48–55.
- Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, i in. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011; 77(18):1684–1690.
- Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, i in. Magnetic resonance imaging as surrogate for clinical endpoints in multiple sclerosis: data on novel oral drugs. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2011; 17(5):630–633.
- Liu C, Blumhardt LD. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a categorical disability trend analysis. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2002; 8(1):10–14.
- Paty D. Interferon- β -1a (REBIF) in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: the MRI results of a large multicentre study. S021. *Multiple Sclerosis*. 1997; 269(suppl.3.):
- Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis*. *Annals of Neurology*. 1999; 46(2):197–206.
- Liu C, Blumhardt LD. Randomised, double blind, placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis analysed by area under disability/time curves. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1999; 67(4):451–456.
- Traboulsee A, Constantinescu C, Kappos L. Impact of cumulative dose and time on magnetic resonance imaging and clinical outcomes during long-term treatment with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Exploratory analyses. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S126–S127.
- Patten SB, Metz LM. Interferon beta-1 a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2001; 7(4):243–248.
- Bornstein 1987 Bornstein MB, Miller A, Slagle S, i in. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 1987; 317(7):408–414.
- Bornstein MB, Miller A, Slagle S, i in. Clinical experience with COP-1 in multiple sclerosis. *Neurology*. 1988; 38(7 Suppl 2):66–69.
- Johnson 1995 Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, i in. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group*. *Neurology*. 1995; 45(7):1268–1276.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, i in. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group*. *Neurology*. 1998; 50(3):701–708.
- Johnson K. Efficacy of glatiramer acetate (copaxone) on multiple sclerosis disability is confirmed by analysis with the Integrated Disability Status Scale (IDSS). *Neurology*. 1998; 50:A62–A63.
- BEYOND Filippi M, Rocca M, Camesasca F. T1-hypointense permanent black holes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b and glatiramer acetate. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S158–S159.
- O'Connor P, Filippi M, Arnason B, i in. 250 μ g or 500 μ g interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet*. *Neurology*. 2009; 8(10):889–897.
- O'Connor A, Arnason B, Comi G. Interferon beta-1b 500 mcg, interferon beta-1b 250 mcg and glatiramer acetate: Primary outcomes of the betaferon(registered trademark)/betaseron(registered trademark) efficacy yielding outcomes of a new dose study. *Neurology*. 2008; 71(2):153–154.
- Arnason B, O'Connor P, Knappertz K. Depression incidence and course in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b and glatiramer acetate during the BEYOND trial. *Journal of the neurological sciences*. 2009; 285:S211. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; 285:S211.
- Calabrese 2012 Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, i in. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2012; 18(4):418–424.
- Calabrese M, Bernardi V, Atzori M. Effect of disease-modifying therapies on cortical lesions in multiple sclerosis. A comparison study. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S14.
- REGARD Mikol DD, Barkhof F, Chang P, i in. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *The Lancet*. *Neurology*. 2008; 7(10):903–914.
- FREEDOMS EMA. Gilenya. Assessment Report. EMA/195551/2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002202/WC500169449.pdf.
- Chin P, Calabresi P, Zhang Y. Early effect of fingolimod on clinical and MRI related outcomes in relapsing multiple sclerosis. (P459). *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(S4):187.
- Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, i in. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(5):387–401.
- Kremenutzky M, O'Connor P, Hohlfeld R. Effect of fingolimod on relapse rate by prior treatment status and reason for discontinuation: Freedoms subgroup analyses. *Annals of Neurology*. 2011; 70((suppl. 15)):S67–S68.
- Hohlfeld R, Calabresi P, O'Connor P. Oral fingolimod (FTY720) reduces relapse rate in patients previously treated with disease-modifying therapies for multiple sclerosis and in patients who are treatment naive: subgroup analysis of data from a 24-month phase III study (FREEDOMS). *Journal of Neurology*. 2010; 257:S21.
- Von Rosenstiel P, Hohlfeld R, Calabresi P. Clinical outcomes in subgroups of patients treated with fingolimod (FTY720) or placebo: 24-month results from FREEDOMS. (P434). *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S143.

- Haas J, Hartung H, Von Rosenstiel P. Fingolimod reduces the number of severe relapses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from phase III TRANSFORMS and FREEDOMS studies. (P902). *Journal of Neurology*. 2011; 258:S258–S259.
- Kappos L, Calabresi P, O'Connor P. Oral fingolimod (FTY720) has consistent, beneficial effects on disability progression outcomes in relapsing multiple sclerosis: 24-month, placebo-controlled results from the phase III FREEDOMS study. (P445). *Journal of Neurology*. 2010; 257:S144.
- Calabresi P, Zhang-Auberson L, Burtin P. Oral fingolimod (FTY720) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): 2-year efficacy results of the phase III FREEDOMS I trial. (T-70). *Annals of Neurology*. 68:S53.
- Havrdova E, Devonshire V, O'Connor P. Fingolimod reduces annualised relapse rates and the risk of 3-month confirmed disability progression versus placebo: Subgroup analysis from the 2-year FREEDOMS study in relapsing multiple sclerosis. (O209). *Journal of Neurology*. 2011; (258):S21–S22.
- Raport Novartis dotyczący badania FREEDOMS (CFTY72D2301).
<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public>.
- Radue E-W, O'Connor P, Polman CH, i in. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 2012; 69(10):1259–1269.
- Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, i in. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *The Lancet. Neurology*. 2012; 11(5):420–428.
- Havrdova E, Kappos L, Cohen J. Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17((suppl.10).):
- Radue E-W, Barkhof F, Cohen J. MRI Analyses in RRMS Patients with Highly Active Disease: Results from FREEDOMS and TRANSFORMS Phase 3 Studies (P01.134). *Neurology*. 2012; 78.:
- Bergvall N, Sfikas N, Chin P. Improvement in physical disability with fingolimod: Post hoc analyses of FREEDOMS and TRANSFORMS. (P541). *Journal of Neurology*. 2013; 260:S125–S126.
- Chin P, Rosenstiel P, Haering D, i in. Fingolimod leads to early clinical and MRI benefits in relapsing-remitting multiple sclerosis. (P350). *Journal of Neurology*. 2012; 259(S70-S71.):
- FREEDOMS II
EMA. Gilenya. Assessment Report. EMA/195551/2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002202/WC500169449.pdf.
- Chin P, Calabresi P, Zhang Y. Early effect of fingolimod on clinical and MRI related outcomes in relapsing multiple sclerosis. (P459). *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(S4):187.
- Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, i in. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*. 2014; 13(6):545–556.
- Vollmer T, Goodin D, Jeffery D. Effect of fingolimod on severe relapses, healthcare utilisation and relapse recovery in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the phase 3 FREEDOMS II study. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4):438–439.
- Goodin D, Jeffery D, Kappos L. Fingolimod reduces annualized relapse rate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Freedoms II study subgroup analysis (P07.102). *Neurology*. 2013; 80(1.):
- Calabresi P, Goodin D, Jeffery D. Efficacy and safety of fingolimod versus placebo: Primary outcomes from the phase 3 FREEDOMS II study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 18(4):205–206.
- Raport Novartis dotyczący badania FREEDOMS II (CFTY720D2309+E1).
<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public>.
- TRANSFORMS
Haas J, Hartung H, Von Rosenstiel P. Fingolimod reduces the number of severe relapses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from phase III TRANSFORMS and FREEDOMS studies. (P902). *Journal of Neurology*. 2011; 258:S258–S259.
- Havrdova E, Kappos L, Cohen J. Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17((suppl.10).):
- Radue E-W, Barkhof F, Cohen J. MRI Analyses in RRMS Patients with Highly Active Disease: Results from FREEDOMS and TRANSFORMS Phase 3 Studies (P01.134). *Neurology*. 2012; 78.:
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, i in. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010; 362(5):402–415.
- Cohen J, Pelletier J, Kappos L. Oral fingolimod (FTY720) significantly reduced relapse rate compared with intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Clinical results from a 12-month phase III study (TRANSFORMS). (P456). *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S132.
- Kappos L, Cohen J, Pelletier J. Safety findings from a 12-month phase III study (TRANSFORMS) comparing oral fingolimod (FTY720) and intramuscular interferon (beta)-a for relapsing-remitting multiple sclerosis. (P807). *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S245–S246.
- Barkhof F, Cohen J, Comi G. Oral fingolimod (FTY720) significantly reduced MRI inflammatory activity compared with intramuscular inter-feron beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: MRI findings from a 12-month phase III study (TRANSFORMS). *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9):S21.
- Hughes J. ACP Journal Club. Oral fingolimod was more effective than intramuscular interferon for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Annals of Internal Medicine*. 2010; 152(10):JC5–6, JC5–7, JC5–8.
- Cohen J, Francis G, Meinel M. The benefits of fingolimod in multiple sclerosis patients experiencing persistent disease activity despite previous treatment with disease-modifying therapies: Results from the phase III TRANSFORMS study

- and its extension. (P901). *Journal of Neurology*. 2011; 258:S258.
- Cohen J, Barkhof F, Comi G. Oral Fingolimod (FTY720) improves performance of daily activities compared with intramuscular interferon beta-1a: patient-reported indices for multiple sclerosis (PRIMUS activities) results from the transforms phase 3 trial. *Multiple Sclerosis: Sustaining Care, Seeking a Cure*. 2010.;
- Khatri B, Barkhof F, Comi G. Fingolimod Treatment Increases the Proportion of Patients Who Are Free from Disease Activity in Multiple Sclerosis Compared to IFN-b1a: Results from a Phase 3, Active-Controlled Study (TRANSFORMS). (PD5.006). *Neurology*. 2012; 78.:
- Raport FDA. Medical Review - Fingolimod (2010).
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022527Orig1s000medr.pdf.
- Montalban X, Cohen J, Barkhof F. Effect of fingolimod versus interferonbeta1a on no evidence of disease activity or worsening (NEDA-4) in the transforms study. (P4.001). *Neurology*. 2015; 84(14.):
- STRATA O'Connor P, Goodman A, Kappos L, i in. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology*. 2014; 83(1):78–86.
- Rudick R, Goodman A, Kappos L, i in. Six-year natalizumab safety and efficacy data from the STRATA study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(S1):250–251.
- Rudick R, Goodman A, Kappos L, i in. Six-year natalizumab safety and efficacy data from the STRATA study. P593. Six-year natalizumab safety and efficacy data from the STRATA study. P593. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; październik 2013; Kopenhaga, Dania. .
- Biogen STRATA study. Dane dostępne w Biogen Poland.
- Goodman A, Arnold D, Kappos L. Natalizumab-treated patients with multiple sclerosis have low rates of brain volume decrease and low MRI disease activity in the long-term STRATA study. (P7.260). *Neurology*. 2015; 84(14.):
- O'Connor P, Goodman A, Kappos L. Multiple sclerosis patients with no evidence of disease activity in the 2-year affirm study have better outcomes with long-term natalizumab treatment than patients who had evidence of disease activity in affirm. (P7.221). *Neurology*. 2015; 84(14.):
- TOP Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, i in. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2014; 85(11):1190–1197.
- NCT00493298, TOP: IMA-06-02 Tysabri® Observational Program.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00493298>.
- Biogen TOP. Tysabri Observational Program. Dane dostępne w Biogen Polska.
- Prosperini 2015 Prosperini L, Annovazzi P, Capobianco M, i in. Natalizumab discontinuation in patients with multiple sclerosis: Profiling risk and benefits at therapeutic crossroads. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015; (1352458515570768.):
- LONGTERMS Kappos L, Cohen JA, Barkhof F. Relapse rates and disability remain consistently low with long-term fingolimod therapy: 5 years interim results of the LONGTERMS extension study. Relapse rates and disability remain consistently low with long-term fingolimod therapy: 5 years interim results of the LONGTERMS extension study. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 2013; Kopenhaga, Dania. .
- Rosenstiel P, Cohen J, Gottschalk R, i in. Long-term safety of fingolimod: interim evaluation of data from the LONGTERMS trial. *Journal of Neurology*. 2014; 261:S248.
- Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT01201356. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01201356?view=record>.
- Cohen J, von R, Gottschalk R. Longterm safety of fingolimod: An interim analysis of the longterms cohort. (S4.006). *Neurology*. 2015; 84(14.):

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ABN 2015 Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis, <http://pn.bmj.com/content/early/2015/06/20/practneurol-2015-001139.full> (data dostępu: 17.09.2015)
- CEM-Cat 2011 Multiple sclerosis: current treatment algorithms, Jordi Ri'ó, Manuel Comabella and Xavier Montalban; *Current Opinion in Neurology* 2011, 24:230–237
- NICE 2015 National Institute for Health and Care Excellence, Multiple sclerosis overview.
<http://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis> (data dostępu: 17.09.2015)
- PTN 2012 Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozсіяnym. Halina Bartosik-Psujek.
<http://czasopisma.viamedica.pl/ppn/article/viewFile/19865/15568> (data dostępu: 17.09.2015)
- CADTH 2013 Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
- PBAC 2007 Natalizumab, concentrated solution for IV infusion, 300 mg per 15 mL, Tysabri, November 2007. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/Natalizumab%20TYSABRI%20Biogen%20Idec%207.7%20PSD%20Nov%202007%20FINAL.pdf> [dostęp: 13.05.2016]
- HAS 2007 Transparency Committee Opinion. 17 January 2007. TYSABRI 300 mg, concentrated solution for infusion 15 ml vial (20 mg/ml), box of 1 - CIP: 569 967.7. Haute Autorité de Santé. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3657_tysabri_ang.pdf [dostęp: 13.05.2016]
- HAS 2012 Commission de la Transparence Avis. 29 février 2012. TYSABRI 300 mg, solution à diluer pour perfusion Flacon de 15 ml (20 mg/ml), boîte de 1 (CIP 569 967-7). Haute Autorité de Santé.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/tysabri_29022012_avis_ct_11948.pdf [dostęp: 13.05.2016]
- NICE 2007 Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Issued: August 2007

NICE technology appraisal guidance 127. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/natalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-82598138383813> [dostęp: 13.05.2016]

SMC 2014 Statement of Advice. Natalizumab (Tysabri®) 300 mg concentrate for solution for infusion (No: 979/14). Biogen Idec Ltd. 9 May 2014. Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.6_-_June_2014_natalizumab_Tysabri_Non_Submission_FINAL_May_2014_for_website.pdf [dostęp: 13.05.2016]

SMC 2007 Resubmission. Natalizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Tysabri®) No. (329/06). Biogen Idec Ltd. 10 August 2007. Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion_Tysabri_Resubmission_FINAL_August_2007_for_website.pdf [dostęp: 13.05.2016]

SMC 2006 Natalizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Tysabri®) (No. 329/06). Biogen Idec Ltd. 10 November 2006. Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion_Tysabri_Resubmission_FINAL_August_2007_for_website.pdf [dostęp: 13.05.2016]

CADTH 2009 Cedac Final Recommendation On Reconsideration And Reasons For Recommendation. Natalizumab Resubmission (Tysabri™ – Biogen Idec Canada Inc.). Common Drug Review CADTH, 2009. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tysabri-Resubmission_February-25-2009.pdf [dostęp: 13.05.2016]

Pozostałe publikacje

Campbell 2013 Campbell JD, McQueen RB, Miravalle A, i in. Comparative effectiveness of early natalizumab treatment in JC virus-negative relapsing-remitting multiple sclerosis. *The American Journal of Managed Care*. 2013; 19(4):278–285.

ChPL Tysabri Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri

Tysabri : EPAR - Scientific Conclusion
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human_med_001119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (12.05.2016)

EPAR 2016

Earnshaw 2009 Earnshaw SR, Graham J, Oleen-Burkey M, i in. Cost effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2009; 7(2):91–108.

Fisk 2005 Fisk JD. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005; 76(1):58–63.

Gani 2008 Gani R, Giovannoni G, Bates D, i in. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *PharmacoEconomics*. 2008; 26(7):617–627.

Graham 2007 Jonathan B Graham, 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. http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp (30.3.2012).

Kulakowska 2010 Kulakowska A, Bartos k-Psujek H, Hożejowski R, i in. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(5):443–452

NICE 2007 The effectiveness and cost-effectiveness of natalizumab for multiple sclerosis: an evidence review of the submission from Biogen. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/documents/multiple-sclerosis-natalizumab-evaluation-report-evidence-review-group-report2> (16.05.2016 r.)

Orme 2007 Orme M, Kerrigan J, Tyas D, i in. The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. *Value in Health*. 2007; 10(1):54–60.

Prosser 2003 Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, i in. Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(3):311–319.

Schwab 2016 Schwab N., T. Schneider-Hohendorf, i in. Therapy with natalizumab is associated with high JCV seroconversion and rising JCV index values. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e195; doi: 10.1212/NXI.000000000000195.

Szmurło 2014 Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, i in. Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2014; 14(3):451–458.

14. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego