



Rekomendacja nr 31/2016

z dnia 2 czerwca 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Tysabri (natalizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do
infuzji, 300 mg, 1 fiol. po 15 ml, stosowanego w ramach programu
lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu
terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej
postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), 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 G35)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji uważa, że natalizumab (NAT) stanowi jedną z niewielu opcji terapeutycznych w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego, odpowiadającej kryteriom definiowanym we wniosku refundacyjnym (niepowodzenie leczenia I linii lub szybko postępująca ciężka postać choroby).

Natalizumab jest lekiem o dowiedzionej skuteczności i ma stosunkowo dobry profil bezpieczeństwa w porównaniu do placebo, chociaż brak jest danych klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie NAT z aktywnymi komparatorami, w szczególności z fingolimodem.

Natalizumab jest obecnie w Polsce refundowany, ale czas leczenia w programie jest ograniczony do 60 miesięcy oraz do stosowania jedynie u pacjentów z brakiem przeciwciał anty JCV. Powyższe warunki refundacyjne, narzucone administracyjnie, nie odzwierciedlają istoty prowadzenia leczenia w grupie chorych na SM i ograniczają dostęp do leczenia pacjentom, którzy mogliby odnieść korzyści z terapii.



Ekspertsi wskazują, że powinna istnieć możliwość kontynuowania terapii u pacjentów, dla których dla których leczenie natalizumabem jest skuteczne. Przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia, korzyść i ryzyko podawania natalizumabu powinny być indywidualnie rozważane przez lekarza specjalistę i pacjenta.

Dostępne dane z analiz retrospektywnych oraz z badań obserwacyjnych wskazują, że wzajemne zależności pomiędzy skutecznością NAT i komparatorów obserwowane w porównaniu pośrednim dla populacji ogólnej mogą również występować w subpopulacjach w subpopulacji JCV(+). Należy jednak podkreślić, że dotyczy to oceny skuteczności w tych populacjach, a nie bezpieczeństwa, w tym ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), które może być wyższe w populacji JCV(+) niż JCV(-).

Długookresowe wyniki wskazują, że terapia NAT pozwala uzyskać redukcję częstości rzutów oraz pozwala na stabilizację stopnia niesprawności w przebiegu choroby, co może czynić zasadnym refundację natalizumabu ze zniesieniem obecnych ograniczeń czasowych.

Dla większości porównań wykazano kosztową efektywność ocenianej terapii w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka. Należy jednak podkreślić, że obliczone wartości ICUR bazują na danych klinicznych o ograniczonej wiarygodności.

Rozszerzenie warunków refundacji na wnioskowanych warunkach generuje, w wariancie z RSS, stosunkowo niewielki wpływ na budżet płatnika, a w pierwszych latach nawet oszczędności NFZ. Należy jednak podkreślić, że przy zmianie parametrów analizy (takich jak koszt komparatorów i stopień przejścia rynku) wpływ na budżet płatnika może być większy niż obliczony w analizie.

Zaproponowany instrument podziału ryzyka (RSS) jest niewystarczający, gdyż nie zapewnia efektywności kosztowej we wszystkich wariantach oszacowań, na co zwróciła uwagę również Rada Przejrzystości.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Tysabri (natalizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. po 15 ml, kod EAN 5909990084333, stosowanego w ramach programu lekowego: *Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)*, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [redacted]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie; w ramach istniejącej grupy limitowej 1116.0 - natalizumab. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery najbardziej charakterystyczne postacie choroby:

- 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;
- postać pierwotnie postępująca z rzutami (ang. *progressive relapsing MS*; PRMS).

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych objawów należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego), męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia. Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, które często jest pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności); zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy.

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 oraz leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby.

Szacowana wielkość populacji

Populacja chorych w Polsce wynosi ok. 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.

Dane opublikowane przez NFZ wskazują, że w styczniu roku 2016 zrefundowano 223 opakowania leku Tysabri, co odpowiada leczeniu 223 pacjentów. Biorąc pod uwagę wzrastający trend sprzedaży Tysabri, można wnioskować, iż liczebność tej populacji może być wyższa.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne wskazują, że w pierwszej linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci SM stosowane są interferon beta (IFNB)-1a, IFNB-1b lub octan glatirameru (GA), które mogą być stosowane zamiennie. W przypadku wystąpienia nietolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie, oprócz stosowania natalizumabu (NAT) zalecane jest stosowanie fingolimodu (FNG) lub alemtuzumabu.

Interferony oraz octan glatirameru są refundowane w ramach programu lekowego B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35), a w ramach programu lekowego B.46. *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)* refundowane są natalizumab i fingolimod. Alemtuzumab nie jest w Polsce refundowany. Należy podkreślić, że finansowanie natalizumabu dotyczy jedynie pacjentów ze stwierdzonym brakiem przeciwciał anty-JCV. Stosowanie w ramach obecnie istniejącego programu fingolimodu oraz natalizumabu ograniczone jest do 5 lat trwania terapii.

Określono komparatory oddzielnie dla każdej subpopulacji.

- Dla pacjentów z postacią agresywną (RES) rzutowo remisyjnego SM z obecnością przeciwciał anty-JCV jako komparator wybrano:
 - najlepszą opiekę wspomagającą (BSC, odpowiadającą placebo w badaniach klinicznych),
 - interferon beta,
 - octan glatirameru.
- Dla pacjentów z postacią SM nieodpowiadającą na leczenie za pomocą interferonu beta lub octanu glatirameru (SOT) z obecnością przeciwciał anty-JCV jako komparator wybrano:
 - BSC (placebo),
 - fingolimod.
- Dla pacjentów z postacią agresywną (RES) stwardnienia rozsianego, u których stosowanie natalizumabu miałyby być dłuższe niż 5 lat (60 m-cy) jako komparator wybrano:
 - BSC (placebo)
- Dla pacjentów z postacią SM nieodpowiadającą na leczenie za pomocą interferonu beta lub octanu glatirameru (SOT), u których stosowanie natalizumabu miałyby być dłuższe niż 60 m-cy jako komparator wybrano:
 - BSC (placebo),
 - fingolimod.

Opis wnioskowanego świadczenia

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję $\alpha 4$ z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem.

Produkt leczniczy Tysabri jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach dorosłych pacjentów:

- z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru,
- lub
- z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach proponowanego programu lekowego (PL): „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Wnioskowanym wskazaniem jest ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów ≥ 18 r. ż.:

- 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 – populacja SOT (ang. *suboptimal therapy group*) SM;

lub

- 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 – populacja RES (ang. *rapidly evolving severe*) SM

Natalizumab jest obecnie refundowany w ramach 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. 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.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę kliniczną natalizumabu oparto na 13 pierwotnych badaniach z randomizacją i 4 badaniach nierandomizowanych, z czego wnioskowanej technologii dotyczyły:

- 2 badania randomizowane:
 - AFFIRM: wieloośrodkowe RCT III fazy, NAT (N=627) vs PLC (N=315), wszyscy pacjenci uprzednio nieleczeni (badanie dotyczy I linii leczenia), okres obserwacji 2 lata, 5 pkt. w skali Jadada;
 - SENTINEL: wieloośrodkowe RCT III fazy, NAT+IFNBeta1a (N=589) vs. PLC+IFNBeta1a (N=582) (wszyscy pacjenci leczeni uprzednio wcześniej IFN beta - badanie dotyczyło II linii leczenia), okres obserwacji 2 lata, 5 pkt. w skali Jadada;
- 3 badania nierandomizowane:

- STRATA MS: wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne oceniające długookresową skuteczność i bezpieczeństwo NAT, mediana okresu obserwacji: 60 m-cy, liczba pacjentów w badaniu: 1 094; 7/8 w skali NICE;
- TOP: wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne oceniające długookresowe bezpieczeństwo NAT, mediana okresu obserwacji: 22 m-ce [1-69], liczba pacjentów w badaniu: 4 821, 7/8 w skali NICE;
- *Prosperini 2015* – wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne oceniające długookresowe bezpieczeństwo NAT, okres interwencji: 6 lat w grupie NAT, w grupie pacjentów, którzy przegrali leczenie: 3,5 roku, l. osób kontynuujących terapię NAT: 196, liczba osób przerywających terapię NAT: 122; 6/8 w skali NICE.

Dla komparatorów uwzględniono badania:

- INFB MS: wieloośrodkowe RCT, IFNB (N=124) vs. PLC (N=123); okres obserwacji: 5 lat, 3 pkt. w skali Jadada;
- MSCRG: wieloośrodkowe RCT III fazy, IFNB (N=158) vs. PLC (N=143), okres obserwacji: do 156 tyg., 3 pkt. w skali Jadada;
- PRISMS: wieloośrodkowe RCT III fazy, IFNB 22µg (N=189) vs. IFNB 44µg (N=184) vs PLC (N=187), okres obserwacji: 2 lata, 4 pkt. w skali Jadada;
- *Bornstein 1987*: jednoośrodkowe RCT III fazy, GA (N=25) vs. PLC (N=25), okres obserwacji 24 m-ce, 3 pkt. w skali Jadada;
- *Johnson 1995* - wieloośrodkowe RCT III fazy, GA (N=125) vs. PLC (N=126), okres obserwacji 24 m-ce, 2 pkt. w skali Jadada;
- BEYOND: wieloośrodkowe RCT III fazy, GA (N=448) vs. IFNB-1b (N=897), okres obserwacji do 3,5 roku, 3 pkt. w skali Jadada;
- *Calabrese 2012* - jednoośrodkowe RCT, IFNB-1a (N=93) vs GA (N=48), okres obserwacji 2 lata, 2 pkt. w skali Jadada;
- REGARD: wieloośrodkowe RCT III fazy, IFNB-1a (N=386) vs. GA (N=378), okres obserwacji 96 tyg., 3 pkt. w skali Jadada;
- FREEDOMS: wieloośrodkowe RCT III fazy, FNG (N=425) vs. PLC (N=418), okres obserwacji 24 m-ce, 5 pkt. w skali Jadada;
- FREEDOMS II: wieloośrodkowe RCT III fazy, NFG (N=358) vs. PLC (N=355), okres obserwacji 24 m-ce, 5 pkt. w skali Jadada;
- TRANSFORMS: wieloośrodkowe RCT III fazy, FNG (N=431) vs. IFNB-1a (N=435), okres obserwacji 24 m-ce, 5 pkt. w skali Jadada;
- LONGTERMS: wieloośrodkowe, otwarte przedłużenie badań RCT fazy 2, 3 i 3b dotyczące FNG, FREEDOMS cohort (N=762), TRANSFORMS cohort (N=702), okres obserwacji >60 m-cy, 6/8 pkt. w skali NICE.

Skuteczność

Wyniki analizy klinicznej dotyczące rozszerzenia populacji docelowej o pacjentów JCV(+)

Poniżej przedstawiono wyniki dla 2-letniego horyzontu czasowego, które zarówno w populacji RES jak i SOT wykazały na istotną statystycznie przewagę NAT nad PLC. Dotyczą one:

- zmniejszenia częstości wystąpienia rzutów SM ogółem:

- RES: różnica średnich (MD, ang. mean difference) MD [95% CI] = -1,18 [-1,88; -0,48]; procentowa różnica średnich MD% = -81%; p<0,001
- SOT: MD [95% CI] = -0,41 [-0,51; -0,31]; MD% = -55%; p=0,001
- zmniejszenia częstości rzutów wymagających sterydów:
 - RES: MD [95% CI] = -0,61 [-0,97; -0,25]; MD% = -80%; p<0,001
 - SOT: MD [95% CI] = -0,35 [-0,42; -0,28]; MD% = -61%; p<0,001
- zwiększenia odsetka pacjentów wolnych od rzutów SM:
 - RES: iloraz szans (OR, ang. odds ratio) OR [95% CI] = 7,21 [3,62; 14,38]; liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (NNT, ang. number needed to treat) NNT [95% CI] = 3 [2; 4]; p<0,001
 - SOT: OR [95% CI] = 2,63 [2,07; 3,32]; NNT [95% CI] = 5 [4; 6]; p<0,001

Stosowanie NAT zamiast PLC wiąże się z 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 ogólnej.

Należy podkreślić, że przedstawione powyżej wyniki dotyczą łącznej populacji pacjentów z JCV(+) i JCV(-). Wyniki dla wyodrębnionej z badania AFFIRM podgrupy pacjentów JCV(+) (subpopulacja RES) dla 2-letniego horyzontu czasowego wskazują na istotną statystycznie przewagę NAT nad PLC odnośnie:

- zmniejszenia rocznej częstości rzutów ogółem: ryzyko względne (RR, ang. relative risk) RR = 0,25 [0,16; 0,39], p < 0,0001,
- zmniejszenia odsetka pacjentów z rzutem: OR = 0,17 [0,09; 0,32],
- redukcji szansy wystąpienia utrwalonej progresji niesprawności:
 - OR = 0,41 [0,20; 0,87] dla progresji utrwalonej przez 12 tyg.;
 - OR = 0,26 [0,11; 0,59] dla progresji utrwalonej przez 24 tyg.

Nie odnaleziono badań mierzących jakość życia *stricte* u pacjentów JCV(+).

W porównaniu pośrednim metodą MTC (ang. mixed treatment comparison) dla populacji RES wykazano, że odsetek pacjentów bez rzutów był znamienne statystycznie wyższy u pacjentów stosujących NAT niż u chorych otrzymujących wybrane jako komparatory w tej subpopulacji octan glatirameru (GA) i interferon-β-1b:

- NAT vs IFNB: OR [95% CI] = 3,92 [1,87; 8,23]
- NAT vs GA: OR [95% CI] = 4,05 [1,91; 8,57]

Wyniki porównania w zakresie utrwalonej progresji niesprawności wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem a interferonem beta i octanem glatirameru.

Brak jest wiarygodnych wyników porównania natalizumabu z fingolimodem w populacji pacjentów SOT.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące rozszerzenia populacji docelowej o pacjentów leczonych ≥5 lat

Zgodnie z wynikami analizy przeprowadzonej w oparciu o badania nierandomizowane, terapia NAT:

- trwająca 5 lat pozwala uzyskać istotną statystycznie redukcję częstości rzutów względem wartości początkowych (1,99 vs 0,31; $p < 0,0001$);
- trwająca 6 lat pozwala na stabilizację stopnia niesprawności w przebiegu choroby wg skali EDSS (ang. Expanded Disability Status Scale):
 - poprawę stopnia niesprawności raportowano częściej u pacjentów kontynuujących terapię w porównaniu do chorych, którzy przegrali terapię po 3,5 roku: iloraz hazardów (HR – ang. hazard ratio): HR = 3,13 [1,32; 7,69], $p = 0,009$;
 - pogorszenie niesprawności raportowano rzadziej u pacjentów kontynuujących terapię w porównaniu do chorych, którzy przegrali terapię: HR = 0,42 [0,23; 0,79].

Przedstawione dane nie umożliwiają jednak wiarygodnego porównania skuteczności natalizumabu i fingolimodu.

Bezpieczeństwo

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem i placebo w zakresie: utraty z badania ogółem, utraty z badania z powodu działań niepożądanych (ang. adverse effects, AEs), AEs ogółem, ciężkich AEs, poważnych AEs oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia – zarówno w populacji ogólnej jak i subpopulacji SOT.

Również wyniki porównań pośrednich z fingolimodem, octanem glatirameru oraz interferonem beta nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie utraty z badania ogółem, utraty z badania z powodu AEs oraz AE prowadzących do przerwania terapii.

Jednocześnie szczegółowa analiza bezpieczeństwa wskazała, że monoterapia NAT zwiększała częstość występowania: zmęczenia, reakcji alergicznych, reakcji uogólnionych po podaniu leku, dreszczy oraz infekcji skóry.

Nie przedstawiono oddzielnie wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w populacji pacjentów z RES.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) 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.

Oceniając profil bezpieczeństwa natalizumabu należy zwrócić uwagę na zwiększone ryzyko postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML) u pacjentów stosujących natalizumab, o której mowa m.in. w ChPL.

Ograniczenia

Na wiarygodność wyników wpływają m. in. ograniczenia związane z:

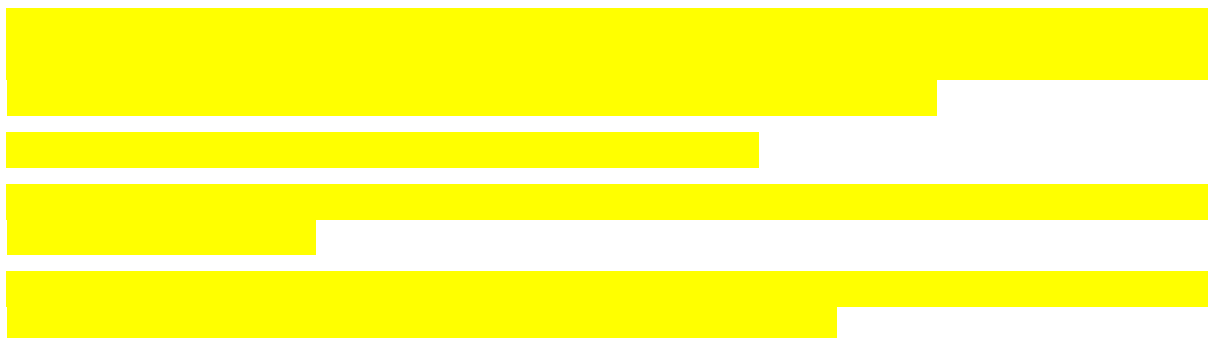
- brakiem badań RCT bezpośrednio porównujących NAT z ocenianymi komparatorami, w związku z czym dokonano porównania pośredniego, z którym wiąże się ograniczona możliwość wnioskowania z uwagi na jego charakter, tym bardziej, iż analiza heterogeniczności w obszarach związanych z populacją, metodyką i punktami końcowymi, a także analiza ryzyka obserwowanego w grupach kontrolnych prac o wspólnym komparatorze wskazała na niejednorodność włączonych do analizy badań;
- brakiem grupy kontrolnej dla NAT i dla FNG w przedstawionych badaniach obserwacyjnych, uniemożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego;
- faktem, że 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;

- ograniczoną wiarygodnością danych dotyczących efektywności klinicznej NAT w populacji pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV - pochodzą z analizy *post hoc* badania AFFIRM (opublikowanego wyłącznie w postaci abstraktu oraz posteru konferencyjnego) oraz z badań obserwacyjnych;
- brakiem badań dla komparatorów natalizumabu w populacji pacjentów JCV(+) uniemożliwiający wiarygodne porównanie technologii w tej grupie pacjentów;
- założeniem, że nie ma różnic pomiędzy efektami stosowania NAT w populacji JCV(+) i JCV(-) jedynie na podstawie punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia z pominięciem wyników dotyczących bezpieczeństwa, chociaż ewentualne różnice mogą wynikać właśnie z większego prawdopodobieństwa zachorowania na PML u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV;
- wykorzystaniem nieopublikowanych danych, które charakteryzują się mniejszą wiarygodnością niż dane pochodzące z opublikowanych źródeł.

Na niepewność wyników wpływają m. in. ograniczenia związane z:

- relatywnie krótkim okresem obserwacji. Badania wysokiej i umiarkowanej jakości dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa NAT mają okres obserwacji wynoszący 2 lata. Dłuższy horyzont czasowy obejmują jedynie badania o niższej jakości. Niepewność dotycząca utrzymywania się efektu zdrowotnego terapii powyżej 2 lat jest szczególnie istotna w przypadku leku, który nie prowadzi do wyleczenia choroby (chorzy żyją z chorobą ok. 30-40 lat), a także w związku z proponowanym zniesieniem ograniczenia czasu trwania terapii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności stosowania natalizumabu przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (CUA) z wykorzystaniem kohortowego modelu Markova w dożywotnim horyzoncie czasowym (60 lat). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ, które są zbliżone do wyników z perspektywy wspólnej. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, wspólnej oraz społecznej. Uwzględniono koszty ocenianych leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia rzutów choroby i koszty bezpośrednio związane ze stopniem niepełnosprawności. W przypadku pacjentów leczonych natalizumabem uwzględniono ponadto koszty leczenia PML.

Komparatorami dla natalizumabu stosowanego w programie lekowym bez ograniczenia czasu leczenia [NAT (bl)] są, w zależności od linii leczenia i obecności przeciwciał anty JCV:

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

Wyniki CUA (perspektywa NFZ)

- Populacja JCV(-), RES

Uwzględniając RSS natalizumab stosowany bez ograniczeń czasowych okazał się [redacted].
[redacted]. Przy braku uwzględnienia RSS wykazał brak efektywności kosztowej względem każdego z porównań.

- vs NAT (5): ICUR = [redacted]; 214 963 zł/QALY bez RSS
 - vs IFNB + NAT (5): ICUR = [redacted]; 186 065 zł/QALY bez RSS
 - vs IFNB + FNG (5): ICUR = [redacted]; 151 624 zł/QALY bez RSS
 - vs GA + NAT (5): ICUR = [redacted]; 182 286 zł/QALY bez RSS
 - vs GA + FNG (5): ICUR = [redacted]; 136 265 zł/QALY bez RSS
- Populacja JCV(-), SOT

Porównując z natalizumabem stosowanym przez 5 lat, wyniki wskazują na [redacted] [redacted] choć należy podkreślić, że FNG (bl) nie jest w Polsce refundowany ze środków publicznych i powinien być traktowany jako komparator dodatkowy. Wnioski z porównania z fingolimodem stosowanym z ograniczeniem do 5 lat [redacted].

- vs. NAT (5): ICUR = [redacted]; 298 155 zł/QALY bez RSS
- vs. FNG (5): ICUR = [redacted]; 191 167 zł/QALY bez RSS
- vs. FNG (bl): ICUR = [redacted]; 91 387 zł/QALY bez RSS

- Populacja JCV(+), RES

NAT (bl) w porównaniu do każdego z komparatorów okazał się [redacted] [redacted] nieefektywny kosztowo przy nieuwzględnieniu RSS.

- vs IFNB + FNG (5): ICUR = [redacted]; 151 731 zł/QALY bez RSS
- vs GA + FNG (5): ICUR = [redacted]; 136 175 zł/QALY bez RSS

- Populacja JCV(+), SOT

Biorąc pod uwagę zaproponowany RSS terapia natalizumabem okazała się [redacted] [redacted] Przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka NAT (bl) jest nieefektywny kosztowo względem FNG (5) i efektywny kosztowo względem FNG (bl).

- vs FNG (5): ICUR = [redacted]; 192 686 zł/QALY bez RSS
- vs FNG (bl): ICUR = [redacted]; 91 171 zł/QALY bez RSS

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości obejmującą szeroki zakres parametrów. Największy wpływ na wyniki miało przyjęcie:

- alternatywnych wartości RR dla progresji niepełnosprawności,
- alternatywnych wartości użyteczności oraz
- kosztów leków na podstawie wartości refundacji (dane NFZ).

Przyjęcie minimalnego RR dotyczącego progresji niepełnosprawności dla komparatorów lub maksymalnych RR dla NAT skutkuje zdominowaniem natalizumabu.

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

Ograniczenia

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej ma wpływ przede wszystkim:

- ograniczona wiarygodność wyników klinicznych, które wykorzystano w analizie ekonomicznej. W szczególności dotyczy to porównania z fingolimodem, dla którego nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego;
- brak modelowania serokonwersji JCV chociaż wskazano roczne prawdopodobieństwo serokonwersji na poziomie 2-3%, jak wskazują inne źródła, odsetek ten może być wyższy. Przyjmując za wnioskodawcę, że początkowo zarażonych jest 62% pacjentów, po 20 latach terapii będzie 95%. Wydaje się zatem, że koszty i korzyści przedstawione dla populacji JCV(+) odpowiadają bardziej rzeczywistej praktyce klinicznej, w której dominować będą nosiciele JCV;

- wariant główny analizy bazuje na cenach komparatorów zaczerpniętych z obwieszczenia MZ, które nie uwzględniają prawdopodobnych RSS. W związku z tym bardziej wiarygodny może być wariant analizy wrażliwości bazujący cenach z DGL lub wariant bez RSS, gdzie ani dla komparatorów ani dla interwencji nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka.

Na niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej ma wpływ przede wszystkim:

- przyjęcie założenia dotyczącego stałej skuteczności leków w czasie, co jest założeniem wątpliwym w horyzoncie dożywotnym, tym bardziej, że przedstawione dowody naukowe obejmują okres nieznacznie wykraczający poza 5 lat trwania terapii.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących bezpośrednio przewagi NAT nad refundowanymi komparatorami. Zachodzą zatem okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Obliczono zatem wartości CUR wybranych komparatorów dla 2-letniego horyzontu czasowego, które wskazały, że dla każdej z rozważanych subpopulacji z pośród wszystkich aktywnych komparatorów interferon beta charakteryzuje najmniejszą wartością ilorazu kosztu do efektu. Na podstawie porównania kosztów terapii interferonem i natalizumabem obliczono urzędową cenę zbytu leku Tysabri, o której mowa w Art. 13 pkt 3 Ustawy. W zależności od rozważanej subpopulacji wynosi ona:

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika decyzji o objęciu leku refundacją leku Tysabri na wnioskowanych warunkach, tzn. decyzji o zniesieniu ograniczeń dotyczących braku obecności przeciwciał anti-JCV oraz czasu trwania leczenia w programie przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy

NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną. Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do obecnego programu lekowego B.46 z rozszerzeniem o pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anty-JCV. Uwzględniono również pacjentów leczonych natalizumabem, którzy osiągnęli 5-letnie ograniczenie czasu trwania terapii. Uwzględniono koszty leków, koszty diagnostyki i podania leków oraz wydatki wynikające z niepełnosprawności, wystąpienia rzutów lub PML.

Liczbę pacjentów stosujących natalizumab w scenariuszu nowym oszacowano na 396, 586, 775, 963 i 1 151 osób w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Wyniki z perspektywy NFZ wskazują na dodatkowe wydatki płatnika w wysokości 28 779 zł, 72 252 zł, 1 815 151 zł, 9 902 172 zł i 15 990 396 zł w kolejnych latach. W przypadku uwzględnienia RSS

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na budżet płatnika publicznego ma miejsce w wariantach uwzględniających:

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

Ograniczenia

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- oparcie prognoz dotyczących liczby pacjentów o dane nieopublikowane oraz nieprzekazanie wykorzystywanych źródeł do Agencji, co skutkowało brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności tychże danych, co jest kluczowe dla wiarygodnego oszacowania wpływu na budżet;
- 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 anty-JCV. W opinii Agencji taka prognoza obarczona jest ryzykiem niedoszacowania, wynikającym z nieuwzględnienia sprzedaży fingolimodu.
- przyjęcie w ślad za analizą ekonomiczną (wariant podstawowy) kosztów komparatorów w oparciu o obwieszczenie MZ a nie dane DGL NFZ. W przypadku funkcjonowania instrumentów podziału ryzyka dla pozostałych interwencji rzeczywisty wpływ na budżet objęcia finansowaniem wnioskowanej technologii może być wyższy od prezentowanego przez wnioskodawcę.

Na niepewność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka czynników:

- arbitralnie przyjęte założenie dotyczące przejęcia przez NAT 10% udziałów IFNβ/GA może być znacznym niedoszacowaniem – w rzeczywistości udział NAT może być znacznie większy, ale brak jest wiarygodnych danych na podstawie których możliwe byłoby określenie rzeczywistej wartości tych udziałów.

Obliczenia własne Agencji

Do obliczeń własnych koszty leków przyjęto na podstawie danych NFZ, uwzględniono wyższe wartości udziałów sprzedaży NAT oraz założono, że podmiot odpowiedzialny dla leku Gilenya (FNG) również złoży wniosek refundacyjny dotyczący rozszerzenia zakresu finansowania ze środków publicznych fingolimodu. Obliczenia przeprowadzono w pięciu wariantach, z których największy wpływ na budżet płatnika miał wariant, w którym fingolimod będzie mógł być stosowany w populacji RES przez 5 lat, ale po tym okresie pacjent będzie mógł rozpocząć terapię natalizumabem. Wyniki tego wariantu wskazują na wzrost wydatków płatnika o kwotę od 0,9 mln zł w pierwszym do 47,1 mln zł w piątym roku refundacji (bez RSS) [REDACTED].

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

- Kryteria kwalifikacji do programu nieznacznie różnią się od kryteriów określonych w ChPL (pkt 7.3-7.4).
- W kryteriach kwalifikacji nie określono przedziału czasowego w jakim rzuty mają się pojawić (pkt 7.4). W ChPL pojawia się taka informacja - w ciągu jednego roku.
- 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. (pkt 5 „Monitorowanie leczenia” oraz 6 „Specjalne środki ostrożności”.)
 - Badanie na obecność przeciwciał zaleca się również pacjentom z niskim wskaźnikiem przeciwciał anty-JCV;
 - Zaleca się rozważenie wykonania przesiewowych badań MRI z zastosowaniem skróconej sekwencji nawet co 3-6 miesięcy.

Ponadto, zdaniem poproszonego o opinię eksperta wymóg rocznego okresu obserwacji chorego leczonego IFNB lub GA naraża na narastanie niesprawności u chorego, której nie można odwrócić w chwili włączenia leczenia skuteczniejszego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Zaproponowane rozwiązanie dotyczy zmiany sposobu wyznaczania limitu finansowania w grupie limitowej 139.0. *Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – takrolimus*, która w latach 2016-2020 może skutkować uwolnieniem środków w wysokości 17,4 mln zł. [REDACTED]

Zaproponowane rozwiązania pozwalają wygenerować oszczędności przewyższające oszacowane w analizie wpływu na budżet dodatkowe wydatki związane z refundacją leku Tysabri na wnioskowanych warunkach.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej dotyczących terapii RES i SOT RRMS, opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat:

- *Polskie Towarzystwo Neurologiczne*, Polska (PTN 2012)
- *National Institute for Health and Care Excellence*, Wielka Brytania (NICE 2015)
- *Association of British Neurologists*, Wielka Brytania (ABN 2015)
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, Kanada (CADTH 2013)
- *El Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya*, Hiszpania (CEM-Cat 2011)

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 octanu glatirameru. W przypadku wystąpienia nietolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć inne metody terapii - pacjentów z wysoką aktywnością choroby rekomendowany jest głównie natalizumab. Poza natalizumabem wymienianym przez wszystkie organizacje, część z nich wskazuje również na fingolimod oraz alemtuzumab.

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianego leku:

- australijskie: *Pharmaceutical Benefit Advisory Committee* (PBAC 2007) – pozytywna w leczeniu RRMS – wysoki, ale akceptowalny poziom ICER w porównaniu do IFN-beta-1b oraz wysoka kliniczna potrzeba stosowania natalizumabu;
- francuskie: *Haute Autorité de santé* (HAS 2007, podtrzymane w 2012 r.) – pozytywna w grupie RES i SOT - korzystne wyniki badań AFFIRM i SENTINEL
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2007) – pozytywna dla RES, negatywna dla SOT – efektywność kosztowa względem placebo, IFV-beta oraz octanu glatirameru w grupie RES;
- szkockie: *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2014) – negatywna dla SOT z powodu braku złożenia wniosku w 2014 r.;
- szkockie: *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2007) – pozytywna dla RES - w badaniu post-hoc subpopulacji z głównego badania klinicznego stwierdzono znaczącą redukcję w rocznym wskaźniku rzutów oraz prawdopodobieństwie utrwalonej progresji niesprawności w porównaniu do placebo w ciągu 2 lat;
- szkockie: *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2006) – negatywna dla SOT – niepewność oszacowań kosztów QALY;
- kanadyjskie: *Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health* (CADTH 2009) – pozytywna rekomendacja dla natalizumabu w RRMS w zbliżonych do opisywanych w analizie wnioskodawcy grupach RES i SOT – mniejszy odsetek rzutów po natalizumabie w porównaniu do placebo.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tysabri jest finansowany w 31 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym 8 o PKB *per capita* zbliżonym do Polski: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia. 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.03.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2993.2015.3.BR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Tysabri, natalizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. Po 15 ml, kod EAN 5909990084333, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 48/2016 z dnia 30 maja 2016 roku w sprawie oceny leku Tysabri, natalizumab, 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 G35)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2016 z dnia 30 maja 2016 roku w sprawie oceny leku Tysabri (natalizumab) 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 G35)”.
2. Raport nr OT.4351.10/2016. 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